

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ  
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Приладобудівний факультет  
Кафедра виробництва приладів**

«На правах рукопису»  
УДК 615.84: 615.032

«До захисту допущено»  
В. о. Завідувача кафедри  
\_\_\_\_\_ В.В. Шевченко  
«\_\_»\_грудня 2018р.

**Магістерська дисертація**

**на здобуття ступеня магістра**

**зі спеціальності 152 Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка**

**на тему: «Транскутанне введення фармацевтичних препаратів»**

Виконав:  
студент II курсу, групи ПБ-72мп  
Паньков Сергій Борисович \_\_\_\_\_

Керівник:  
к.т.н., доцент  
Терещенко М.Ф. \_\_\_\_\_

Консультант з розроблення стартап-проекту:  
к.е.н., доцент  
Бояринова К.О. \_\_\_\_\_

Консультант з експериментального розділу:  
к.т.н., директор НМЦ «Мединтех»  
Чухраєв М.В. \_\_\_\_\_

Рецензент:  
д.т.н., професор  
Киричук Ю.В. \_\_\_\_\_

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає  
запозичень з праць інших авторів без відповідних  
посилань.

Студент \_\_\_\_\_

Київ – 2018 року

**Національний технічний університет України**  
**«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**

**Приладобудівний факультет**

**Кафедра виробництва приладів**

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-професійною програмою

Спеціальність – 152 «Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. Завідувача кафедри

\_\_\_\_\_ В.В. Шевченко

«\_\_\_» грудня 2018 р.

**ЗАВДАННЯ**  
**на магістерську дисертацію студенту**

**Панькову Сергію Борисовичу**

1. Тема дисертації «Транскутанне введення фармацевтичних препаратів», науковий керівник дисертації Терещенко Микола Федорович, к.т.н., доцент, затверджені наказом по університету від «05» листопада 2018 р. № 4078-с
2. Термін подання студентом дисертації: 10 грудня 2018 р.
3. Об'єкт дослідження: трансдермальні процеси проникнення фармацевтичних препаратів в біологічну тканину.
4. Предмет дослідження: параметри ультразвуку, які впливають на глибину проникнення фармацевтичних препаратів у біологічний об'єкт.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити: 1) провести аналіз сучасних методів введення фармацевтичних препаратів в організм людини; 2) проаналізувати методи підсилення трансдермальної проникності ФП у біологічну тканину; 3) розробити методiku проведення експерименту; 4) дослідити зміни електричного опору біологічної тканини від впливу ультразвуку; 5) дослідити залежність глибини проникнення ФП у біологічну тканину від параметрів ультразвуку; 6) проаналізувати отримані результати та зробити відповідні висновки.

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: класифікація основних шляхів введення фармацевтичних препаратів, структурні блок-схеми ТТС, структурні схеми експерименту, експериментальна установка, результати експерименту та інші.

7. Орієнтовний перелік публікацій: дві наукові статті у фахових виданнях ВАК України, один патент України на корисну модель, три тези.

8. Консультанти розділів дисертації\*:

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Експериментальний	Чухраєв М.В., к.т.н., директор НМЦ «Мединтех»		
Стартап-проект	Бояринова К.О., к.е.н., доцент		

9. Дата видачі завдання: \_\_\_\_\_

#### Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Огляд літературних джерел	01.04.18 – 01.05.18	
2	Виконати аналіз стану питання введення фармацевтичних препаратів в організм	01.05.18 – 01.06.18	
3	Виконати аналіз методів підсилення проникності шкіри	01.05.18 – 01.06.18	
4	Постановка задачі дослідження	11.09.18 – 25.09.18	
5	Розробка експериментальної установки	02.10.18 – 09.10.18	
6	Проведення експериментів	09.10.18 – 13.11.18	
7	Обробка результатів експериментів	13.11.18 – 27.11.18	
8	Розробка стартап-проекту	27.11.18 – 04.12.18	
9	Підготовка до захисту	04.12.18 – 11.12.18	

Студент

С.Б. Паньков

Науковий керівник дисертації

М.Ф. Терещенко

---

## РЕФЕРАТ

**Актуальність теми.** Протягом останнього десятиліття суттєвого розвитку набувають дослідження неінвазивних методів терапії, лікарями та науковцями в області біомедичної інженерії. Не виключенням є фізіотерапія, де активно розробляються та впроваджують нові методології та апарати.

Зокрема, в сучасному медичному приладобудуванні, фахівці досить велику увагу приділяють апаратам, дія яких ґрунтується на застосуванні прогресивних неінвазивних методів, в тому числі, в якості джерела енергії яких виступають ультразвукові коливання.

В даний час все більш широкого застосування в косметології та фізіотерапії набуває використання поєднання впливу ультразвуку із дією фармацевтичних препаратів. Підставою для цього стали дослідження, які показали можливість та ефективність проникнення в шкіру фармацевтичних речовин під впливом ультразвукових коливань та їх здатність збільшувати проникність шкіри і мембран, посилювати дифузійні процеси поряд з активацією в організмі фізіологічних процесів.

На сьогодні досліджується велика кількість методик, щоб подолати бар'єрні властивості шкіри [1]. Щоб досягнути нового рівня, необхідно розробити методику, за допомогою якої проникнення лікарського засобу могло б стати зворотнім, передбаченим і контрольованим.

Перспективним напрямом для дослідження та подальших розробок є вивчення впливу енергії низькочастотного ультразвуку в цілях підвищення підсилення трансдермальної доставки фармацевтичних препаратів. Ефективність такого підходу була доведена дослідниками [1,4,10,21,26,33,35], але системи доставки лікарського засобу, що використовують метод фонофорезу, все ще знаходяться на ранній стадії розвитку, їх розробці і дослідженню приділено недостатньо уваги, що потребує подальших теоретичних і експериментальних досліджень.

Тому актуальною задачею є теоретико – експериментальна перевірка та демонстрація і обґрунтування ефективності дії ультразвуку на процес проникнення фармацевтичних препаратів.

**Мета магістерської дисертації.** Метою роботи є експериментально дослідити залежність глибини проникнення фармацевтичних препаратів в біологічний об'єкт від параметрів (інтенсивність, частота, форма сигналу, тривалості дії) ультразвукових коливань при транскутанному введенні. Це дозволить контролювати та передбачати час введення фармацевтичних препаратів та прогнозувати його проникнення в глибинні шари біологічної тканини.

Дана методика уможливить створення високої концентрації препарату в локальній зоні і є найбільш ефективнішою, коли потрібно депонувати необхідну кількість препарату для його пролонгованої дії, наприклад, при хронічних болях в суглобах або хребті. Крім того, введені через шкіру ліки мінімізують рівень шкідливого впливу на організм людини. Такі властивості створюють оптимальні умови для тривалого і регулярного самостійного застосування пацієнтом лікарського засобу.

Ця задача витікає з напрямів розвитку методу неінвазивного введення лікарських препаратів, оскільки описані технології доставки активної речовини є більш ефективнішими та безпечнішими в порівнянні з аналогом – інвазивними ін'єкціями.

**Завдання дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі науково-технічні задачі:

- провести аналіз сучасних методів введення фармацевтичних препаратів в організм людини;
- проаналізувати методи підсилення трансдермальної проникності фармацевтичних препаратів у біологічну тканину;
- розробити методику проведення експерименту;
- дослідити зміни електричного опору біологічної тканини від впливу ультразвуку;

- дослідити залежність глибини проникнення фармацевтичних препаратів у біологічну тканину від параметрів ультразвуку;

- проаналізувати отримані результати та зробити відповідні висновки.

**Об'єкт дослідження** – трансдермальні процеси проникнення фармацевтичних препаратів в біологічну тканину.

**Предмет дослідження** – параметри ультразвуку, які впливають на глибину проникнення фармацевтичних препаратів у біологічний об'єкт.

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає в виявленні залежності глибини проникнення фармацевтичних препаратів в біологічний об'єкт від параметрів ультразвуку.

Експериментальна та теоретична частини роботи виконанні за підтримки НМЦ «Мединтех» та кафедри виробництва приладів, ПБФ, КПІ ім. Ігоря Сікорського, м. Київ, Україна, в період 2017-2018рр.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати роботи вносять науково-практичний вклад у розвиток фізіотерапії, косметології, дерматології та стимулює розробки адаптивних методів та засобів медичної апаратури, і може бути використанні у наукових дослідженнях схожої тематики.

Запропонований модернізований спосіб виміру і оцінки фізіологічного стану біологічних тканин ( **Патент України № 123609**). Випробувана та досліджена методика виміру глибини проникнення фармацевтичних препаратів та оцінка стану біологічних тканин.

Впровадження підтвердженні відповідним актом:

- акт впровадження в виробництво матеріалів магістерської дисертації від 26.11.18р. Панькова Сергія Борисовича на тему «Транскутанне введення фармацевтичних препаратів» в підрозділах ТОВ «НМЦ Мединтех» в 2018 р, наведений у *Додатку А*.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення та результати роботи були представлені на: 11-й Міжнародній науково-технічній конференції молодих учених і студентів «Новые направления развития приборостроения» 18-20 квітня 2018р., БНТУ, м. Мінськ, Республіка Білорусь та 11-й науково-

технічній конференції «Приборостроение - 2018» 14-16 листопада 2018р., БНТУ, м.Мінськ, Республіка Білорусь.

**Публікації.** За темою магістерської дисертації опубліковано 5 наукових праць, серед них - 2 статті у фахових виданнях ВАК України, 3 тези, а також отриманий 1 патент України на корисну модель. Список наукових праць наведено у *Додатку Б*.

**Структура та обсяг магістерської дисертації.** Магістерська дисертація викладена на 103 сторінках друкованого тексту, яка складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (36 найменувань) та 2 додатків. Робота містить 40 таблиць, 25 рисунків.

**Ключові слова:** УЛЬТРАЗВУК, ФОНОФОРЕЗ, ТРАНСДЕРМАЛЬНА ДОСТАВКА, ПРОНИКНІСТЬ, ТРАНСКУТАННЕ ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ.

## ABSTRACT

**Relevance of the topic.** During the last decade of significant development, non-invasive therapies have been acquired by physicians and scientists in the field of biomedical engineering. No exception is physiotherapy, where new methodologies and devices are being actively developed and implemented.

In particular, in modern medical instrumentation, specialists pay considerable attention to devices whose action is based on the use of progressive non-invasive methods, including ultrasonic vibrations as the energy source.

Currently, the use of a combination of the effects of ultrasound with the action of pharmaceutical drugs is becoming increasingly widespread in cosmetology and physiotherapy. The basis for this were studies that showed the possibility and efficiency of penetration of the pharmaceutical drugs into the skin under the influence of ultrasonic vibrations and their ability to increase the permeability of the skin and membranes, enhance diffuse processes along with activation of physiological processes in the body.

Today, a large number of techniques are being studied to overcome the barrier properties of the skin [1]. In order to reach a new level, it is necessary to develop a technique by which drug penetration could be reversed, predictable and controlled.

A promising direction for research and further development is the study of the influence of low-frequency ultrasound energy in order to increase the amplification of transdermal delivery of pharmaceutical preparations. The effectiveness of this approach has been proven by researchers [1,4,10,21,26,33,35], but the drug delivery systems, using the phonophoresis method, are still at an early stage of development, insufficient attention has been paid to their development and research, which requires further theoretical and experimental research.

Therefore, an urgent task is theoretical - experimental testing and demonstration and justification of the effectiveness of the action of ultrasound on the penetration process of pharmaceutical preparations.



**The purpose of the master's thesis.** The aim of the work is to experimentally investigate the dependence of the depth of penetration of pharmaceuticals into a biological object on the parameters (intensity, frequency, waveform, duration) of ultrasonic vibrations. This will allow to control and provide for the introduction of pharmaceutical drugs and to predict its penetration into the deeper layers of biological tissue.

This technique will allow the creation of a high concentration of the drug in the local area and is most effective when you need to deposit the necessary amount of the drug for its prolonged action, for example, in case of chronic pain in the joints or spine. In addition, medication administered through the skin minimizes the level of harmful effects on the human body. Such properties create optimal conditions for long-term and regular self-administration of the drug by the patient.

This task arises from the directions of development of the method of non-invasive injection of pharmaceutical drugs, since the technologies for delivering the active substance are described as more effective and safe compared to the analogue - invasive injections.

**Task of the research.** To achieve this goal it is necessary to solve the following scientific and technical tasks:

- to analyze modern methods of administering drugs into the human body;
- analyze the methods of enhancing the transdermal permeability of pharmaceutical drugs in biological tissue;
- develop a methodology for the experiment;
- to investigate changes in the electrical resistance of biological tissue from the effects of ultrasound;
- to investigate the dependence of the depth of penetration of pharmaceutical drugs into biological tissue on the parameters of ultrasound;
- analyze the results and draw appropriate conclusions.

**Object of the research** - transdermal processes of penetration of pharmaceuticals into biological tissue.

**The subject of the research** is the parameters of ultrasound, which affect the depth of penetration of drugs into a biological object.

**The scientific novelty of the research** is to identify the dependence of the depth of penetration of the pharmaceutical drugs into a biological object on the parameters of the ultrasound.

The experimental and theoretical parts of the work were supported by the Scientific center "Medical innovative technologies", Kyiv and the Department of Instrument Manufacturing, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute ", Kyiv, in the period 2017-2018.

**The practical significance of the results.** The results of the work make a scientific and practical contribution to the development of physiotherapy, cosmetology, dermatology and stimulate the development of adaptive methods and means of medical equipment, and can be used in scientific studies of similar subjects.

The proposed modernized method of measuring and assessing the physiological state of biological tissues (Patent of Ukraine No. 123609). Tested and investigated the method of measuring the depth of penetration of pharmaceutical drugs and assessment of the status of biological tissues.

The introduction of confirmation by the relevant act:

- The act of introduction in production of materials of the master's thesis. Serhii Pankov on the topic of “transcutaneous administration of pharmaceutical preparations” in the divisions of Scientific center "Medical innovative technologies", Kyiv in 2018.

**Approbation of research results.** The main provisions and results of the work were presented at: The 11th International Scientific and Technical Conference of Young Scientists and Students “New Directions for the Development of Instrument Engineering” April 18-20, 2018, BNTU, Minsk, the Republic of Belarus and the 11th Scientific and Technical Conference "Instrument-Making - 2018" November 14-16, 2018, BNTU, Minsk, the Republic of Belarus.

**Publications.** On the topic of the master's thesis 5 scientific papers were published, among them - 2 articles in professional journals of the Higher Attestation Commission of Ukraine, 3 theses, and 1 patent of Ukraine for a utility model.

**Structure and scope of master's thesis.** The master's thesis is presented on the pages of the 103 printed text, which consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, list of used sources (36 titles) and 2 applications. The work contains 40 tables, 25 figures.

Key words: RESEARCH, ULTRASOUND, PHONOPHORESIS, TRANSDERMAL DELIVERY, PERMEABILITY, TRANSCUTANEOUS DRUG ADMINISTRATION.

## ЗМІСТ

РЕФЕРАТ.....	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ МЕТОДІВ ДОСТАВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	17
1.1. Біофізичні основи та аналіз методів доставки лікарських препаратів.....	17
1.1.1. Аналіз шляхів введення фармацевтичних препаратів.....	18
1.1.2. Біофізичні основи механізму всмоктування фармацевтичних речовин.....	22
1.2. Особливості будови та фізіології шкіри.....	25
1.3. Способи підвищення проникності шкіри .....	31
1.4. Трансдермальний метод введення фармацевтичних препаратів..	33
1.5. Трансдермальні терапевтичні системи.....	35
Висновки і задачі дослідження.....	38
РОЗДІЛ 2. УЛЬТРАЗВУКОВІ КОЛИВАННЯ ЯК МЕТОД ПІДСИЛЕННЯ ПРОНИКНОСТІ БІОЛОГІЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ФОНОФОРЕЗІ.....	40
2.1. Фізіотерапевтичні методи підсилення проникності шкіри.....	40
2.2. Взаємодія лікувальних фізичних факторів із параметрами шкіри.	47
2.3. Шляхи та механізми проникнення речовин через шкіру.....	50
2.4. Фізико-механічні фактори впливу ультразвукових коливань на організм людини .....	52
2.5. Ультрафонофорез .....	59
Висновки до розділу 2 .....	61

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПАРАМЕТРІВ УЛЬТРАЗВУКУ НА ГЛИБИНУ ПРОНИКНЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У БІОЛОГІЧНУ ТКАНИНУ.....	62
3.1. Постановка задачі дослідження .....	62
3.2. Розробка методики проведення експерименту .....	65
3.3. Результати дослідження залежності глибини проникнення фармацевтичних препаратів у біологічну тканину від параметрів ультразвуку .....	67
3.4. Результати дослідження зміни електричного опору при дії ультразвуку на біологічну тканину .....	71
3.5. Розробка способу виміру електропровідності біологічних тканин .....	73
Висновки до розділу 3 .....	77
РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЕКТУ «СПОСІБ ВИМІРУ І ОЦІНКИ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН» .....	78
4.1. Опис ідеї проекту технології .....	78
4.2. Технологічний аудит ідеї проекту .....	80
4.3. Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту .....	80
4.4. Розроблення ринкової стратегії проекту .....	89
4.5. Розроблення маркетингової програми стартап-проекту .....	92
Висновки до розділу 4 .....	96
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	97
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	99
ДОДАТКИ .....	103

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ФП – фармацевтичний препарат

ФР – фармацевтична речовина

ХППШ – хімічні підсилювачі проникності шкіри

БППШ – біохімічні підсилювачі проникності шкіри

ФППШ – фізичні підсилювачі проникності шкіри

УЗ – ультразвук

ТСС – трансдермальна терапевтична система

БО – біологічний об'єкт

## ВСТУП

В даний час все більш широкого застосування в косметології та фізіотерапії набуває використання поєднання впливу ультразвуку (УЗ) із лікарськими фармацевтичними препаратами (ФП). Підставою для цього стали дослідження, які показали можливість та ефективність проникнення в шкіру ФП під впливом ультразвукових коливань та їх здатність збільшувати проникність шкіри і мембран, посилювати дифузійні процеси поряд з активацією в організмі фізіологічних процесів.

Зокрема, в сучасному медичному приладобудуванні, фахівці досить велику увагу приділяють апаратам, дія яких ґрунтується на застосуванні прогресивних неінвазивних методів, в тому числі, в якості джерела енергії яких виступають ультразвукові коливання.

Збільшення проникності шкіри, посилення дифузійних процесів під впливом ультразвукових коливань поряд з активацією в організмі фізіологічних процесів стали підставою до використання ультразвуку для введення лікарських речовин через неушкоджену шкіру і слизові оболонки та підвищення його дії. Тобто, УЗ можна розглядати як своєрідний фізичний каталізатор біохімічних, біофізичних і фізико-хімічних процесів в організмі.

Процесом визначення проникності фармацевтичних препаратів в біологічний об'єкт при фізичному підсиленні різними полями та сигналами досліджували наукові школи США, Європейського Союзу, України, Росії, Білорусії та дослідники такі як: Улащик В.С., Амброзович Е.Г., Чиркин А.А., Кравченко И.А., Nishimura, Rowe, Kost J., Mc Daniel, Mitragotri S., Weimann, Tokumoto S., Cochhar C. та інші.

У лікувальній практиці дана методика займає значне місце. Вона передбачає комплексний вплив на організм ультразвукових коливань і фармакологічних речовин. З цією метою озвучування проводиться через контактні середовища, в які вводяться лікарські речовини. При цьому ФП повинен зберігати свою структуру і біологічну активність, а дія його має

співпадати з дією УЗ, що забезпечує синергізм (адитивну дію) їх впливу на організм.

Застосування неінвазивних методів трансдермального введення речовин збільшує ефективність дії деяких фармацевтичних препаратів і, як наслідок, дозволяє знизити їх дозування, що особливо важливо при лікуванні пацієнтів з індивідуальними особливостями або захворюваннями.



## **РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ МЕТОДІВ ДОСТАВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ.**

### **1.1. Біофізичні основи та аналіз методів доставки фармацевтичних препаратів**

Вже давно відомо, що терапевтичний ефект фармацевтичних препаратів (ФП), а також характер і можливість вираження побічних ефектів суттєво залежать від шляхів введення ліків в організм людини. Тому шляхи та способи введення лікарських препаратів викликають певну зацікавленість, і є предметом багатьох теоретичних та експериментальних досліджень як науковців технічної сфери, так і лікарів.

Біофізичні та біохімічні властивості складових речовин ФП визначають їх характер, швидкість та силу дії на організм, та є одним з основних факторів, від яких залежать не тільки специфіка фармакотерапевтичного ефекту, а й лікарська форма та шляхи введення її в організм [1].

Численні дослідження про вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність ФП встановили, що оптимальна активність фармацевтичної речовини досягається при призначенні його в раціональній лікарській формі, що у свою чергу дозволить уникнути багатьох побічних ефектів ФП на організм [2,36].

Від виду лікарської форми (таблетка, капсула, драже, порошок, гранули, мазь, гель, суспензії, аерозолі та ін.) залежить тривалість дії препарату, сила його ефекту та нанесеної шкоди. Вибір лікарської форми одночасно визначає і спосіб введення ФП в організм.

Існує безліч шляхів введення ліків в організм, кожен з яких має свої переваги, але не кожний з них має універсальну ефективну дію, тому вони так як і лікарські форми підбираються при кожному лікуванні індивідуально. Шлях введення в значній мірі визначає швидкість настання, тривалість і силу дії ФП, спектр і вираженість побічних та ефективність лікувальних ефектів [3].

### 1.1.1. Аналіз шляхів введення фармацевтичних препаратів

На сьогоднішній день є велика різноманітність методик та шляхів введення фармацевтичних речовин в організм. Їх можна вводити природним шляхом (ентеральним, інгаляційним, наскірним способом) при якому транспортування лікарської речовини в організм забезпечується фізіологічною всмоктувальною здатністю слизової оболонки і шкіри, та за допомогою використання технічних засобів, де відбувається насильне патологічне потрапляння речовини в організм [4].

Найбільш раціонально поділяти шляхи введення фармацевтичних препаратів на ентеральний, парентеральний та інгаляційний. Вибір способу введення ФП в організм є дуже важливим моментом при лікуванні, що визначає швидкість, силу і тривалість фармакологічного ефекту. На рис.1.1 представлена класифікація основних шляхів введення ФП.



Рисунок 1.1 – Класифікація основних шляхів введення ФП

Кожний спосіб введення характеризується своїми особливостями, які і визначають вибір того чи іншого способу введення для кожного конкретного

препарату і в отриманні певного результату: для отримання місцевого ефекту або для досягнення системного ефекту. Аналіз шляхів введення ФП наведений у табл.1.1.

Таблиця 1.1

### Аналіз шляхів введення ФП

Назва	Введення ліків	Переваги	Недоліки
<i>Ентеральний шлях</i>	оральне, ректальне, сублінгвальне, суббукальне, дуоденальне, внутрішньо-шлункове	можливість введення різних форм ліків, простота, доступність	мала швидкість та не повне всмоктування в травному тракті, часткова руйнація ФП в печінці, залежність дії від різних факторів
<i>Парентеральний шлях</i>	в тканини, судини, порожнини, під оболонку мозку, надшкірно	швидкість дії, точність дозування, виключення бар'єрної функції печінки та впливу травних ферментів, незамінні при екстреній допомозі	потреба стерильності, складність, небезпека інфікування, пошкодження цілісності організму
<i>Інгаляційний шлях</i>	через дихальні шляхи	дію насамперед в місці патологічного процесу в дихальних шляхах, ФП попадає в уражене місце виключаючи бар'єрної функції печінки та впливу травних ферментів	подразнююча дія ФП на слизову оболонку дихальних шляхів, при порушенні бронхіальних шляхів ФП погано проникає в місце патологічного ураження

*Інгаляційні шляхи введення* – забезпечують введення лікарського засобу в організм через дихальні шляхи, для отримання, переважно, місцевого ефекту, шляхом вдихання його парів або найдрібніших частинок [5].

*Парентеральні шляхи введення* – забезпечує введення лікарських засобів в організм минаючи шлунково-кишковий тракт, метою якого є швидка доставка ФП до внутрішнього середовища або безпосередньо в патологічне місце [5]. В табл.1.2 наведений аналіз методів введення ФП через параентеральні шляхи.

Таблиця 1.2

## Аналіз методів введення ФП через парентеральні шляхи

Назва	Шляхи введення ліків	Переваги	Недоліки
<i>Введення в тканини</i>	ін'єкційний: під шкіру, у шкіру, у м'яз, у кістку.	довгий термін дії, можна вводити емульс./суспенз. висока точність дозуван. висока концентрація ліків, не діють ферменти,	складна техніка, можливе інфікування та повітряна емболія, пошкодження судинно-нервових пучків
	неінвазивне введення на шкіру лікар.речовини (трансдерм. введення).	неінвазивне, довгий і рівномірний термін дії, не діють ферменти, економія ліків при більшому тереп.ефекту, регулювання дози	повільний початок дії, не постійна швидкість, подразнення шкіри
<i>Введення під оболонку мозку</i>	вводять під оболонку мозку	висока концентрація ліків, можна вводити засоби, які не проникають через бар'єр гематоенцефалічний	надзвичайно складна техніка, ризик травми і перепадів тиску, неможливо забезпечити введення неістинних розчинів
<i>Введення в порожнини</i>	ін'єкційний: в серце, суглоби, внутрішні органи, грудна клітка тощо	довгий термін дії, можна вводити емульс./суспенз. висока точність дозуван. висока концентрація ліків, не діють ферменти	надзвичайно складна техніка, ризик травми і перепадів тиску, неможливо забезпечити введення неістинних розчинів, можливе інфікування та повітряна емболія, пошкодження судинно-нервових пучків
<i>Введення в судини</i>	ін'єкційний: у вену, артерію, в лімфатичні судини	безпосереднє введення у кров, миттєвий ефект, висока точність дозування, можливість введення багатьох ФП, не діють ферменти,	складна техніка, можливе інфікування та повітряна емболія, обмеження при введенні суспензій/емульсій, пошкодження судинно-нервових пучків
<i>Введення надшкірно</i>	введення у порожнину носа, в слух. прохід, у кон'юнктивний мішок, втирання у шкіру	безпечний, простий, місцева дія, не діють ферменти,	подразнення шкіри та слизової оболонки

*Ентеральні шляхи введення* ( enteros - кишечник) забезпечують введення лікарського засобу в організм через слизові оболонки шлунково-кишкового тракту [5]. В табл.1.3 наведений аналіз методів введення ФП через ентеральні шляхи.

Таблиця 1.3

**Аналіз методів введення ФП через ентеральні шляхи**

<b>Назва</b>	<b>Шляхи введення ліків</b>	<b>Переваги</b>	<b>Недоліки</b>
<i>Оральне введення</i>	шляхом проковтування	найбільш фізіологічний метод, простий, зручний, безпечний	повільна дія, залежність швидкості всмоктування не постійна і залежить від різних чинників, які руйнують частину ФП, може спричин. ураження шлунк.-кишков. тракту
<i>Ректальне введення</i>	через анальний отвір в ампулу прямої кишки	на ФП не діють травні ферменти, можливість використання при втраті свідомості, блювоті, набряці тощо.	обмежена поверхня абсорбції, подразнююча дія на слизову оболонку, непостійна швидкість всмоктування, складний у використанні.
<i>Сублінгвальне введення</i>	розміщуючи ФП під язик	на ФП не діють травні ферменти, можливість керув. швидк всмокт. дію можна перервати, швидкий початок дії.	подразнення слизової оболонки, надмірне виділення слини.
<i>Суббукальне введення</i>	розміщуючи ФП в порожнині між яснами і щогою		
<i>Дуоденальне введення</i>	через зонд у дванадцятипалу кишку	створення високої концентрації ФП у кишці	складний, викликає подразнюючу дію
<i>Внутрішньо-шлункове введення</i>	за допомогою внутрішньо-шлункового зонда, який через задню стінку глотки потрапляє до рівня шлунка.	створення високої концентрації ФП у шлунку	складний, викликає подразнюючу дію

Найбільш затребуваними в даний час є трансдермальний та інгаляційні шляхи доставки ФП [1].

### 1.1.2. Біофізичні основи механізму всмоктування фармацевтичних речовин

*Всмоктування (абсорбція)* – це процес надходження фармацевтичних речовин (ФР), з місця введення, проходячи через біологічні мембрани й потрапляючи в кров і тканини. Абсорбція ФР залежить від шляху введення його в організм, лікарської форми, фізико-хімічних властивостей, а також від інтенсивності кровообігу в місці введення. Незважаючи на різноманітність біологічних структур, принцип проникнення крізь них однаковий.

Унаслідок абсорбції ФР потрапляють у кров, а потім до різних органів і тканин. У його основі лежать механізми, основні з них: дифузія (пасивна / полегшена), фільтрація, активний транспорт та піноцитоз [6].

1) Дифузія. Пасивна дифузія (рис.1.2) здійснюється через клітинну мембрану, при чому всмоктування відбувається до тих пір, поки концентрація лікарської речовини по обидва боки біологічної мембрани не зрівняються. Пасивна дифузія речовин йде без витрати енергії по градієнту концентрації [6].

Подібним чином всмоктуються ліпофільні речовини, причому чим вище їх ліпофільність, тим активніше їх проникнення через клітинну мембрану.



Рисунок 1.2 – Схема перебігу механізму дифузії (пасивної) [6]

*Полегшена дифузія* - транспорт ФР через біологічні мембрани за участю молекул-переносників. При цьому перенесення ліків здійснюється також за градієнтом концентрації, але швидкість перенесення при цьому значно вище.

2) Фільтрація. Речовини, які нерозчинні в ліпідах, погано дифундують через біологічні мембрани і можуть частково проникати всередину клітини

шляхом фільтрації через пори (які не перевищують 4 нм) клітинної оболонки (рис. 1.3). Характерний для гідрофільних речовин, а також іонізованих з'єднань.

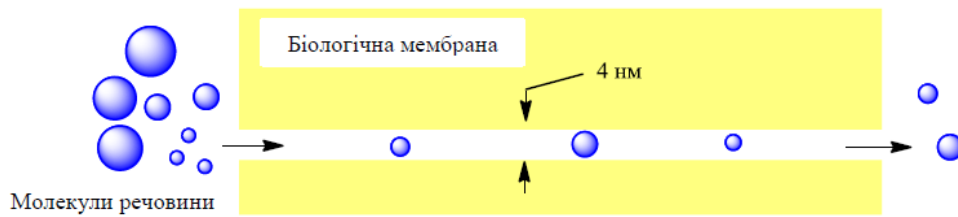


Рисунок 1.3 – Схема перебігу механізму фільтрації [6]

3) *Активний транспорт.* Здійснюється за участю специфічних транспортних систем клітинних мембран (рис.1.4). На відміну від пасивної дифузії і фільтрації активний транспорт процес енерговитратний і здатний здійснюватися проти градієнта концентрації [6].

Способи активного транспорту мають високу специфічність, оскільки сформувалися в процесі тривалої еволюції організму для забезпечення його фізіологічних потреб. Саме ці механізми є основними для здійснення доставки в клітини поживних речовин і виведення продуктів обміну.

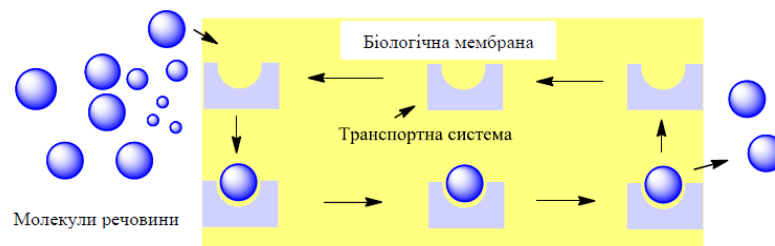


Рисунок 1.4 – Схема перебігу механізму активного транспорту [6]

4) *Піноцитоз* (корпускулярна абсорбція або пенсорбція). Представляє також різновид всмоктування з витратою енергії, здійснення якого можливе проти градієнта концентрації. При цьому відбувається захоплення лікарської речовини і інвагінація клітинної мембрани з утворенням вакуолі, яка направляється до протилежної сторони клітини, де відбувається екзоцитоз з вивільненням лікарського з'єднання (рис.1.5).

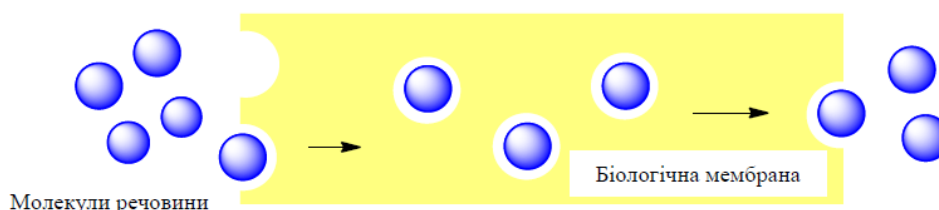


Рисунок 1.5 – Схема перебігу механізму піноцитозу [6]

Після вивільнення ФР розчиняється у біологічній рідині: в шлунковому, кишковому соку при *ентеральному* шляху введення, у плазмі крові при *парентеральному* введенні, в жирі (поті) при нанесенні *на шкіру*. Розчинена діюча речовина дифундує до мембран епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка, ротової порожнини, альвеолоцитів, епітелію носа, глотки, кон'юнктиви і т. д., де відбувається абсорбція ФР.

Для перенесення речовини відповідно до рівняння Гендерсона-Гассельбаха особливе значення має  $pKa$  цієї речовини і  $pH$  (1.1-1.2) [7]:

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pKa, \quad (1.1)$$

$$\lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pKa, \quad (1.2)$$

де  $[A^-]$ ,  $[BH^+]$  – молярні концентрації іонізованих,  $[HA]$  і  $[B]$  – неіонізованих форм кислоти  $HA$  і основи  $B$ ;  $pH$  – кислотно-основний показник середовища;  $pKa$  – логарифм константи дисоціації сполуки, чисельно рівний значенню  $pH$ , при якому аналізована сполука дисоціює наполовину.

З рівняння видно, що із збільшенням значення  $pH$  середовища дисоціація кислот збільшується, а основ – зменшується.

Таким чином, фактори, що впливають на процеси всмоктування ФР, різноманітні: розчинність речовини в ліпідах, ступінь іонізації молекули (чим менше іонізована молекула, тим краще вона всмоктується), перистальтика



кишечника, характер і кількість харчової маси, особливості регіонарного кровообігу, стан сполучної тканини, агрегатний стан речовин, поєднання лікарських засобів.

## 1.2. Особливості будови та фізіології шкіри

Шкіра – не тільки захисний покрив тіла, що забезпечує взаємодію організму з навколишнім середовищем, а дуже складний орган, що виконує безліч різноманітних функцій і пов'язаний з усіма внутрішніми органами [1].

Шкіра – є органом, який тонко реагує на вплив зовнішніх факторів, в тому числі ФР та фізіотерапевтичних методів. Тому, дослідженні шкіри потрібно приділяти велику роль при використанні транскутанних методів введення ФП. Вона складається з трьох основних компонентів. Перший - *гіподерма*, тобто підшкірний жир, який виступає в ролі ізоляції і прокладки для тіла. Другий - *дерма*, яка представляє собою структуру і опору. Останній компонент - *епідерміс*, який виступає в якості захисного екрану організму.

*Гіподерма (підшкір'я)* – найглибша частина шкіри. Гіподерма включає в себе жирові тканини під дермою, які захищають тіло від холодних температур, пом'якшують удари, а також зберігають поживні речовини та енергію. Основні товщі гіподерми складають на сідницях, долонях і ступнях, які в міру старіння починають атрофуватися, через що старіюча шкіра стає тоншою.

Основні функції, які виконує гіподерма це терморегуляція (захист від перегрівання та переохолодження), захисна (пом'якшує струси та удари), енергетична (запасує поживні речовини).

*Дерма (власне шкіра)* – волокниста мережа сполучної тканини, яка забезпечує структуру шкіри, її еластичність, міцність та пружність. Товщина дерми може бути різною (0,5-5мм), але в середньому вона становить 2 мм.

Волокниста мережа дерми складається з двох шарів: *сосочковий* (має вирости, які містять петлі капілярів та нервові закінчення) та *сітчастий* (містить структурні протеїнові волокна (колагенові та еластинові), кровоносні

й лімфатичні судини, фолікули волосся, залози та спеціальні клітини, які називаються мастоцитами і фібробластами).

Дерма в основному виконує функцію терморегуляції (захист від перегрівання та переохолодження) та видільну (регуляція водного, сольового та жирового обміну).

*Епідерміс (надшкір'я)* – зовнішній шар шкіри, який утворений багатошаровим епітелієм. Середня товщина епідермісу становить 0,1 мм, який включає в себе п'ять шарів. *Базальний шар* є найглибшим та знаходиться прямо над дермою. Він представляє собою одиночний шар призматичного епітелію. Над ним розташований *шипуватий шар*, який складається з 8-10 рядів клітин з цитоплазматичними виростами. Далі йде *зернистий шар*, який складається з 3-5 рядів плоского кератину. Клітини в цьому шарі знаходяться занадто далеко від дерми, щоб отримувати поживні речовини шляхом дифузії, тому вони починають відмирати. Четвертий шар називається *блискучим* та складається з 3-5 рядів плоских без'ядерних клітин. Цей шар є тільки на кінчиках пальців рук, долонях і ступнях. Останній - *роговий шар* складається з 25-30 рядів плоских, мертвих кератиноцитів.

Основну функції, яку виконує епідерміс, це захисна (механіко-хімічний захист, захист від проникнення мікроорганізмів та від ультрафіолетового випромінювання).

Наступні компоненти знаходяться і в дермі, і в епідермісі. Вони включають в себе пори, сальні і потові залози.

*Пори* утворюються шляхом складання епідермісу в дермі. Клітини шкіри, які мають у своєму розпорядженні уздовж пори (кератиноцити) постійно видаляються, як і клітини епідермісу на поверхні шкіри.

Волосся росте з пір і складаються з мертвих клітин, наповнених протеїнами кератину. В основі кожного волосся знаходиться фолікул в формі цибулини, який ділиться для виробництва нових клітин. Фолікул живлять крихітні кровоносні судини і залози. Волосся запобігають втраті тепла і

допомагають захистити епідерміс від невеликих саден і впливу сонячних променів [8].

*Сальні залози* зазвичай пов'язані з фолікулами волосся і виділяють шкірне сало, щоб змащувати фолікул в міру росту волосся. Шкірне сало також допомагає ліпідів і жирних кислот всередині гідробар'єра. Вироблення жиру в сальній залозі регулюється андрогенів рівнями (гормонами, такими як тестостерон).

*Потові залози* представляють собою довгі, вигнуті, порожнисті стовбури з клітинами. Кільцеподібна частина, в якій виробляє піт, і довга частина - це труба, яка з'єднує залозу з отвором пори на поверхні шкіри. Піт, який виділяється через потові залози, допомагає охолоджувати тіло, зволожує шкіру, виводить деякі токсини (наприклад, сіль) і підтримує кислотну мантію.

На рис.1.6 представлена загальна будова шкіри в розрізі.

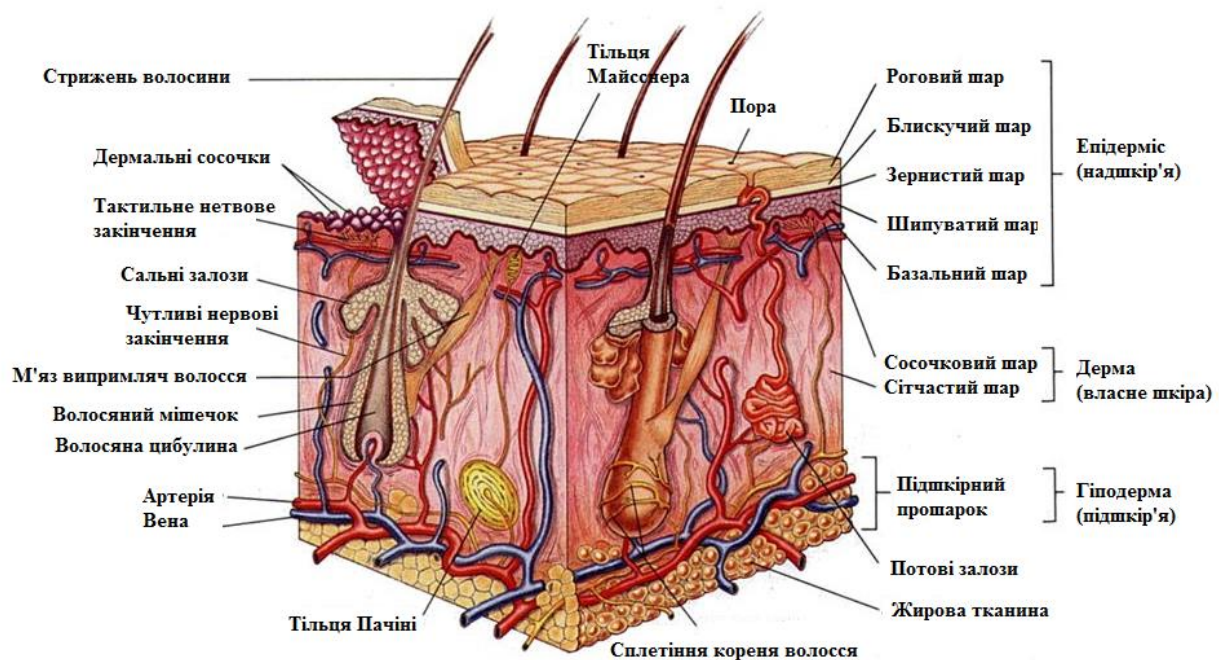


Рисунок 1.6 – Будова шкіри в розрізі

Фізіологічні властивості шкіри умовно можна поділити за виконуваними функціями на специфічні, так і неспецифічні. У певному сенсі шкіра функціонує як допоміжні легені, серце, печінка та нирки. Зміна багатьох з

функцій шкіри істотно впливає на трансдермальний транспорт лікарських речовин [1].

До специфічних функцій шкіри відносяться наступні: секреторна функція, рогоутворення, синтез вітаміну Д та пігментоутворення. Загальна характеристика специфічних функцій шкіри наведена в табл.1.4[1].

Таблиця 1.4

### Специфічні функції шкіри

Функція	Характеристика
<i>Секреторна</i>	<p>Здійснюється <i>потовими</i> (секрет – піт, складається з води, неорганічних (переважного хлориди натрію і калію, сульфати, фосфати) і органічних (сечовина, сечова кислота, амінокислоти, креатинін тощо) речовин.) і <i>сальними</i> (секрет – шкірне сало, складається в основному з вільних жирних кислот, вуглеводів, високомолекулярних спиртів, холестерину) <i>залозами</i>.</p> <p>Функція потових залоз регулюється симпатичною нервовою системою. Регуляція функцій сальних залоз здійснюється нервовою системою і гормонами статевих залоз, гіпофіза і надниркових залоз.</p> <p>Суміш секрету потових і сальних залоз утворює на поверхні шкіри тонку емульсійну плівку (захисна мантія Марк'юніні), яка впливає на проникність шкіри для різних речовин.</p>
<i>Кератиноутворююча</i>	<p>Кератинізація - процес відмирання епідермісу, особливий вид голокринної секреції, при якій утворення секрету пов'язано з руйнуванням сецерніруючих клітин.</p> <p>Поряд з нервовою регуляцією на процеси кератиноутворення впливають гормони (адреналін, стероїдний гормон нирок, тиреоїдні гормони), інтерлейкіни, а також багато ФП (антикоагулянти, вітаміни, протипухлинні речовини тощо).</p>
<i>Синтез вітаміну Д</i>	<p>Це одна з найважливіших специфічних функцій шкіри, яка є єдиним місцем в організмі його ендогенного утворення. При достатній і регулярній інсоляції потреба людини у вітаміні Д повністю забезпечується фотохімічним синтезом його в шкірі.</p>
<i>Пігментоутворююча</i>	<p>Меланоцити - єдині клітини шкіри, які здатні продукувати пігмент меланіну. На інтенсивність меланогенеза впливає центральна нервова система, дія якої реалізується через гіпоталамус, гіпофіз або епіфіз. На пігментацію шкіри впливає цілий ряд вітамінів, мікроелементів і ФР.</p> <p>Поглинання і віддзеркалення не тільки ультрафіолетових променів, але і інших фізичних факторів залежить від пігментації шкіри. Це в свою чергу впливає на проникнення лікарських при транскутанній доставці препаратів.</p>

До неспецифічних функцій шкіри відносяться терморегуляційна, рецепторна (орган чуття), видільна, обмінна, дихальна, екскреторна, імунна, ендокринна і звичайно бар'єрно-захисна. Загальна характеристика специфічних функцій шкіри наведена в табл.1.5[1].

Таблиця 1.5

## Неспецифічні функції шкіри

<b>Функція</b>	<b>Характеристика</b>
<i>Терморегуляційна</i>	Забезпечує підтримку постійної температури тіла незалежно від коливання її в зовнішньому середовищі.
<i>Рецепторна</i>	Забезпечує зближення шкіри з органами чуття і мозком. Шкіра є мультифакторним аналізатором, так як представляє собою розширене рецепторне поле, рецептори якого дозволяють нервовій системі отримувати інформацію від зміни стану самої шкіри, так і зовнішнього середовища.
<i>Обмінна</i>	Бере активну участь в загальному обміні речовин в організмі. Особливо в жировому, мінеральному, вуглеводному, білковому та вітамінному обміні. Також важливою складовою є можливість накопичувати різні продукти метаболізму для резерву.
<i>Дихальна</i>	Забезпечує газообмін в розмірі 1,5-2,2% від всього газообміну організму.
<i>Екскреторна</i>	Виконує функцію виведення із організму кінцевих продуктів метаболізму, води, солі, глюкози, фармацевтичних та токсичних речовин. При захворюванні нирок екскреторна функція шкіри різко підвищується та пристосовується.
<i>Імунна</i>	В шкірі відбувається реалізація імунологічних процесів організму, а також активно виконує одночасну роль центрального та периферичного органу імуногенезу.
<i>Ендокринна</i>	Шкіра тісно пов'язана з ендокринною системою організму, найменші порушення якої ведуть до проявів на шкірному покриві. Вона сама є великим ендокринним органом, яка бере активну участь у метаболізмі стероїдних статевих гормонів. Шкіра людини вміщує в собі андрогено-чутливі структури, рецептори яких змушують сальні залози чуйно реагувати на гормональні коливання в організмі.
<i>Бар'єрно-захисна</i>	Виконує роль бар'єру між зовнішнім та внутрішнім середовищем. Забезпечує захист тканин тіла від механічних і термічних ушкоджень, ультрафіолетового випромінювання, а також не пропускає в середину організму хвороботворні організми, шкідливі рідини, гази, тощо.

Ефективність транскутанного ведення препаратів у організм людини, насамперед, залежить саме від бар'єрно-захисної функції шкіри, тому є доцільним більшу увагу приділити аналізу саме цієї функції.

Бар'єрно-захисна функція, знаходиться на границі внутрішнього середовища із постійно діючими факторами (фізичний, хімічний, біологічний, механічний тощо) зовнішнього середовища.

Зв'язок бар'єрно-захисної функції зі структурою шкіри наведений в табл. 1.6, в якій числом (1-5) умовно виражена ступінь бар'єрів шкіри [1].

Таблиця 1.6

## Зв'язок бар'єрно-захисної функції зі структурою шкіри

Шар	Бар'єр					Фактори захисту
	механічний	противо-променевий	противо-хімічний	електроопір	антибактеріальний	
<i>Роговий</i>	4	2	4	4	4	Кератин, ліпіди, рН
<i>Блискучий</i>	4	2	4	4	4	
<i>Зернистий</i>	1	1	1	1	4	Кислі гідролази, рН
<i>Шипувато-базальний</i>	1	4	1	1	4	Кислі гідролази, кератиноцити, меланін, уроканінова кислота
<i>Сосочковий</i>	2	1	1	1	3	Лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, фібробласти
<i>Сітчастий</i>	3	2	2	1	3	Колаген, мукополісахариди

Таким чином, складна структура шкіри з широким клітинним представництвом дозволяє їй не тільки служити бар'єром, а й виконувати важливі функції для життєдіяльності організму.

### 1.3. Способи підвищення проникності шкіри

Існує багато способів (механічних, хімічних, біологічних, фізичних та ін.), які здатні підвищити проникність шкіри, в тому числі й для ФП [3,9].

По своїх властивостях та області дії лише деякі із них можуть мати практичне значення і використовуватися для підвищення ефективності нашкірного та крізь шкірного застосування ФП. Найбільш застосовуваними на сьогоднішній день в даному аспекті є хімічні, фізичні та біофізичні методи для підвищення проникності біологічних тканин.

*Хімічні підсилювачі проникності шкіри (ХППШ).* Найбільш істотний вплив на проникність шкіри для ФП надають органічні розчинники та поверхневі-активні речовини. Вони екстрагують розчинні компоненти з рогового шару епідермісу і викликають ультраструктурні зміни в ньому, що призводять до поліпшення плинності цього шару, розчинності в ньому ФР і підвищенню шкірної проникності [3,9].

При дії на шкіру органічних розчинників підвищення її проникності залежить від їх сили дії, стійкості шкіряного бар'єру, експозиції впливу та проникаючої здатності нанесеної на шкіру речовини.

В якості ХППШ використовують наступні класи речовин: вода, вуглеводи, спирти, кислоти, ефіри, алкілові аміноєфіри, амідни, аміни, сульфоксиди, терпени, стероїди, диоксани тощо [9].

Для практичного використання важливо щоб ХППШ проникності шкіри відповідали певним вимогам. Найбільш істотними з них вважаються наступні:

- ХППШ не повинні мати фармакологічної дії на шкіру або ділянки організму, не бути загально токсичним, не викликати місцево-подразнювальний або алергенний ефекти;
- ХППШ повинні діяти негайно при взаємодії зі шкірою, при чому, захисна функція якої повинна повністю відновитися після припинення його подачі;
- повинні бути хімічно та фізично-сумісними з ФР та іншими інгредієнтами лікарських форм та не вступати з ними в хімічну взаємодію.

*Біохімічні підсилювачі проникності шкіри (БППШ).* При БППШ молекула ФП піддається короткочасній фізико-хімічній зміні, що полегшує її рух через роговий шар. Змінена молекула ФП (про-ліки) є терапевтично неактивна. Після проникнення в роговий шар вона піддається гідролітичній або ферментативній біотрансформації, щоб відновити вихідну терапевтично активну ФР.

Можливість застосування БППШ була доведена на прикладах різних ФП [3]. Однак ця область досліджень все ще знаходиться на ранній стадії розвитку.

*Фізичні підсилювачі проникності шкіри (ФППШ).* При ФППШ молекула ФР піддається дії зовнішніх фізичних стимулів або сил, які виробляють оборотні фізичні зміни в межах рогового шару.

Використання фізичних факторів є досить перспективним напрямом при трансдермальному введенні ФП. Це зумовлено тим, що багато із них не тільки можуть суттєво впливати на проникність шкіряного покриву, змінювати фармакокінетику та фармакодинаміку ліків, але й здійснювати корисний терапевтичний вплив на різні системи організму [9].

До основних методів ФППШ можна віднести наступні: *магнітофорез* (поєднання впливу магнітних полів та ФП), *лазерофорез* (поєднання впливу лазерного випромінювання та ФП), *фонофорез* (поєднання впливу ультразвукових хвиль та ФП), *іонофорез* (поєднання впливу постійної електричної напруги невеликої величини та ФП), *електропорація* (поєднання впливу імпульсів струму високої інтенсивності та ФП), *механо та вібротерапія* (поєднання впливу механічних коливань низької частоти), а також комбінація цих методів.

Ці методи можуть дозволяти доставляти великі іонні молекули пептидів або білків, які не можуть бути доставлені пасивною дифузією крізь шкіру. До того ж рівень доставки добре контролюється величиною і тривалістю зовнішніх стимулів.



#### **1.4. Трансдермальний метод введення фармацевтичних препаратів**

*Трансдермальне (транскутанне) введення* – неінвазивний черезшкірний метод введення ФП, який дозволяє створити високу концентрацію ФР в локальній зоні і є досить ефективним, при перенесенні препарату для його пролонгованої дії у важкодоступні місця, наприклад при болю у хребті.

У лікувальній практиці дана методика займає значне місце. Вона передбачає комплексний вплив на організм ультразвукових коливань і фармакологічних речовин. З цією метою озвучування проводиться через контактні середовища, в які вводяться лікарські речовини. При цьому ФП повинен зберігати свою структуру і біологічну активність, а дія його має співпадати з дією УЗ, що забезпечує синергізм (адитивну дію) їх впливу на організм [10].

Введення ліків через неушкоджену ділянку шкір, до недавнього часу, використовувалося порівняно рідко, основному в дерматології і косметології для надання місцевого впливу [10].

Однією із причин, не частого використання трансдермального введення обумовлено низькою проникністю шкіри для багатьох видів ФП, що в подальшому ускладнює створенню в організмі достатньої кількості фармакологічної речовини для ефективного лікувального ефекту. Крім того дана методика не дозволяє регулювати швидкість надходження та концентрації лікарських речовин в загальному кровообігу. Кількість лікарської речовини, яка потрапляє в організм, характеризується синусоїдальними піками, що може негативно позначатися на стані пацієнта.

Але, незважаючи на це, трансдермальний шлях постійно залишається в центрі уваги дослідників у зв'язку з тими особливостями, які йому притаманні. На думку ряду авторів, трансдермальний шлях введення ФП дозволяє звести до мінімуму варіабельність терапевтичного ефекту, зменшити ефект системного метаболізму в печінці, застосовувати речовини які мають вузький терапевтичний індекс, а також виключити можливість передозування в

початковому періоді терапії і пов'язану з цим частоту прояву побічної дії фармацевтичних речовин [11].

Застосування транскутанного введення речовин збільшує ефективність дії деяких ФП і, як наслідок, дозволяє знизити їх дозування, що особливо важливо при лікуванні пацієнтів з індивідуальними особливостями або захворюваннями. Важливою властивістю цього методу є відсутність подразнюючої дії на травну систему, таким чином знижується ризик появи ускладнень, пов'язаних з патологією шлунково-кишкового тракту. Більш того, при цьому способі введення лікарської речовини вдається нівелювати детоксикаційну функцію печінки [10,12,13].

Черезшкірне введення є унікальним у своїй сфері застосування та має наступні переваги:

- метод є інвазійним та зручним
- знижує ризик передозування та дію ферментів шлунково-травного тракту
- забезпечує лікування пацієнтів, які знаходяться без свідомості;
- є найбільш безпечним методом лікування;
- безболісне введення з можливістю регулювання дози введення;
- є можливість зупинити лікування у будь-який час;
- збільшує термін дії препарату, що дозволяє зменшити частоту процедур;
- використання ФП, які подразнюють слизову оболонку шлунка;
- зменшує коливання концентрації ФР у крові;
- знижує ризик розвитку побічних ефектів, що є важливим для ліків з малим значенням терапевтичного індексу.

Розвиток технологій та нові напрацювання науковців та лікарів дозволили знайти способи усунення недоліків та збереження переваг трансдермального шляху введення. Насамперед, це розробка трансдермальних терапевтичних систем (ТСС) та способи й засоби, які дозволяють підвищувати проникність шкіри і тим самим поліпшують фармакокінетику і фармакодинаміку ФП [1].

В даний час, транскутанний метод введення ФП набув своєї популярності й використовується в різних областях медицини, таких як: косметологія, дерматологія, фізіотерапія, стоматологія, офтальмологія, кардіологія, хірургія та ін [1,14].

Саме тому, в результаті проведеного аналізу для подальшого дослідження був вибраний транскутанний метод введення ФП, так як зазначені переваги стимулює подальший його розвиток та вдосконалення.

### **1.5. Трансдермальні терапевтичні системи**

*Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС)* призначені для неперервної подачі ФР (які знаходяться безпосередньо в резервуарі системи) через непошкоджену шкіру протягом тривалого відрізка часу із заданою швидкістю [3,11].

Сучасні ТТС стають все більш популярними у зв'язку зручності застосування та економічності, так як цілеспрямоване застосування лікарських субстанцій дозволяє знизити необхідність їх кількості більше чим у 100 раз, при збереженні терапевтичного ефекту. На сьогоднішній день ні один з інших методів не дозволяє такого простого регулювання дози ФР [15].

ТТС використовує технологію підконтрольного вивільнення ФР із лікарських форм. Вона ґрунтується на тому, що ФР безперервно подається в організм зі сталою швидкістю, яка утворює в кровообігу постійний рівень концентрації препарату, наближений до мінімального терапевтичного рівня. Принцип дії трансдермальних систем заключається в тому, що за рахунок градієнта концентрації ФР дифундують із матриці або дифузійного середовища ТТС і проникають в організм людини завдяки пасивній дифузії через шкіру (або слизові оболонки) [16].

Згідно закону Фіка, швидкість вивільнення ФР із лікарської форми описується формулою (1.3) [11]:

$$V = S \cdot K_n \cdot \Delta C = S \cdot K_n \cdot C_n \quad (1.3)$$

де  $V$ - швидкість вивільнення лікарських речовин;  $S$ - площа поверхні ділянки шкіри, на якій знаходиться лікарська речовина ;  $K_n$ - стала проникності шкіри для даної лікарської речовини;  $\Delta C$ - різниця концентрацій лікарської речовини, яка знаходиться на поверхні шкіри та в біологічних рідинах організму;  $C_n$ - концентрація лікарської речовини на поверхні шкіри (її значення практично дорівнює величині  $\Delta C$  при дуже малій концентрації лікарської речовини в біологічних рідинах організму).

Постійне потрапляння лікарської речовини в організм може бути лише тоді, коли величини  $S$  та  $C_n$  залишаться не змінними протягом усього періоду абсорбції.

За своєю конструкцією ТТС представляє собою пластр, який тісно прилягає до шкіри за рахунок адгезійних властивостей, для здійснення дифузії ФР із ТТС через шкіру в систему кровообігу. У загальному виді ТТС розділяють на два типи: резервуарні та матричні.

*Резервуарні ТТС* конструкція (рис.1.7) складаються з резервуара (вміщує в собі ФР), покривна плівка (механічно з'єднує всю систему і унеможливає дифузію ФР у протилежну сторону до шкіри, а також при зберіганні ТТС до використання), мембрани (обмежують потік ФР із резервуара), біосумісного адгезива (чутливого до тиску, для кріплення ТТС на шкірі), антиадгезивне покриття (для захисту липкого шару і перешкоді дифузії ФР із ТТС до її аплікації на шкірі).

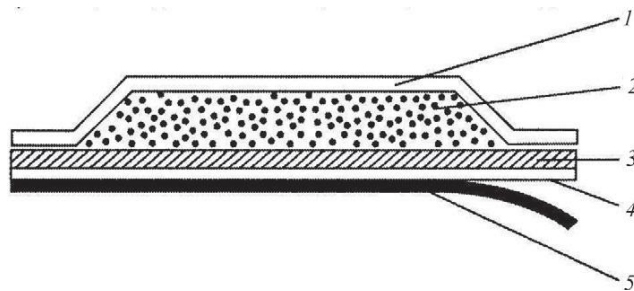


Рисунок 1.7 – Схема конструкції резервуарної ТТС [1]

1- покривна плівка; 2 - резервуар з ФР; 3 – мембрана; 4 – адгезивний шар; 5- захисна антиадгезивна плівка

*Матричні ТТС* конструкція (рис.1.8) більш проста та відрізняється лише тим що ФР міститься у полімерній матриці, мембрана відсутня та адгезивний шар необхідний лише тоді, коли матеріал матриці не адгезивний, що трапляється досить рідко.

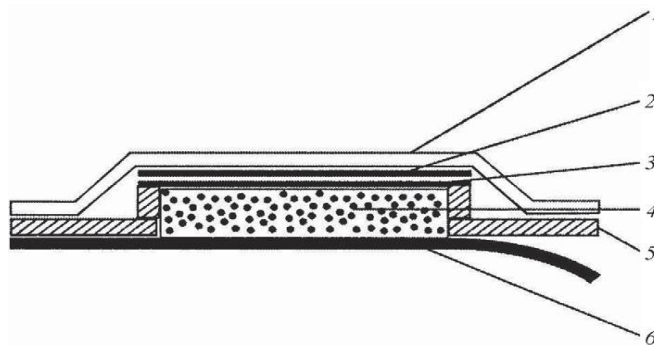


Рисунок 1.8 – Схема конструкції резервуваної ТТС [1]

*1- покривна плівка; 2 – захисний шар; 3 – базова плита; 4 – матриця із ФР;  
5- адгезивний шар; 6 - захисна адгезивна плівка.*

## Висновки та задачі дослідження

З аналізу існуючих методів введення фармацевтичних препаратів, огляду основних способів підвищення проникності шкіри, а також сучасного стану застосування та дослідження методів введення ФП, можемо зробити наступні висновки:

- на сьогодні існує та досліджується велика кількість методик, щоб подолати бар'єрні властивості шкіри;
- створення нового медичного обладнання вимагає теоретичних та експериментальних досліджень відповідними методами;
- відсутні експериментальні дослідження залежності глибини проникнення ФП в біологічний об'єкт від параметрів ультразвуку;
- застосування даної методики вимагає теоретичних та практичних основ створення стендового обладнання для дослідження характеристик проникності;
- дослідження проникності лікарських препаратів в біологічний об'єкт при дії ультразвуку, призведе до можливого використання в інших галузях медицини.

Перспективним напрямом для дослідження та подальших розробок є вивчення впливу енергії низькочастотного ультразвуку в цілях підвищення підсилення трансдермальної доставки фармацевтичних препаратів. Ефективність такого підходу була доведена дослідниками, але системи доставки лікарського засобу, що використовують метод фонофорезу, все ще знаходяться на ранній стадії розвитку, їх розробці і дослідженню приділено недостатньо уваги, що потребує подальших теоретичних і експериментальних досліджень.

Саме тому, в результаті проведеного аналізу для подальшого дослідження був вибраний транскутанний метод введення ФП, так як зазначені переваги стимулює подальший його розвиток та вдосконалення.

Отже, на основі проведених висновків про доцільність проведення експериментальних досліджень та відсутності прототипів можна поставити наступні завдання:

- провести аналіз сучасних методів введення фармацевтичних препаратів в організм людини;
- проаналізувати методи підсилення проникності ФП у біологічну тканину;
- розробити методику проведення експерименту;
- дослідити зміни електричного опору біологічної тканини від впливу ультразвуку;
- дослідити залежність глибини проникнення ФП у біологічну тканину від параметрів ультразвуку;
- проаналізувати отримані результати та зробити відповідні висновки.

Враховуючи стрімкі темпи розвитку медицини, зростання вимог щодо якості і ефективності лікування та зростання кількості інфекційних захворювань, створення нових неінвазивних методів введення фармацевтичних препаратів та підвищення їх дії є актуальним завданням.

## **РОЗДІЛ 2. УЛЬТРАЗВУКОВІ КОЛИВАННЯ ЯК МЕТОД ПІДСИЛЕННЯ ПРОНИКНОСТІ БІОЛОГІЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ФОНОФОРЕЗИ**

### **2.1. Фізіотерапевтичні методи підсилення проникності шкіри**

Фізіотерапія відіграє важливу та безпосередню роль при лікуванні захворювань через шкіру, при чому досягаючи найкращого ефекту, при найменшому навантаженні на організм пацієнта, використовуючи при цьому фізичні чинники. Дія фізичних факторів на живий організм обумовлена перетворенням їх енергії (електричної, механічної, теплової і т.д.) в біологічний процес [1].

Безсумнівна перевага фізіотерапевтичних методів в порівнянні з іншими - її висока ефективність в поєднанні з безпекою використання. Фізіотерапія дозволяє звести до мінімуму можливі побічні ефекти і негативні наслідки як самої хвороби, так і способу лікування.

Фізичні чинники, які застосовуються в фізіотерапії, поділяються на природні (вода, повітря та ін.) та штучні (ультразвук, струм тощо). Більш детальніша класифікація лікувальних фізичних факторів та методів фізіотерапії наведена в табл.2.1 [17].

Використання штучних фізичних факторів для підвищення ефективності транскутанного введення ФП є досить перспективною технологією. Це зумовлено тим, що багато із них не тільки можуть суттєво впливати на проникність шкіри, змінювати фармакокінетику та фармакодинаміку ліків, але й надавати корисну терапевтичну дію на різні системи організму протягом протікання запалювального процесу [1,18,34].

Як відомо, будь-який вплив, супроводжується морфофункціональними змінами шкіри або окремих її складових, що призводить до зміни шкіряної проникності різних речовин та їх іонів [6].

Тому теоретично очікується зміна проникності шкіри під дією лікувальних фізичних факторів, застосування яких завжди супроводжується якщо не структурним змінами шкіри, то функціональними.



Таблиця 2.1

## Класифікація методів фізіотерапії

Фізичні фактори	Методи фізіотерапії
<i>I. Штучні фізичні фактори</i>	
<i>1. Електролікування:</i>	
1.1. Постійний струм низької напруги	
1.1.1. Безперервний струм	1.1.1. Гальванізація, лікарський електрофорез
1.1.2. Імпульсний струм	1.1.2. Діадинамотерапія/діадинамофорез, електросон, інтерференцтерапія тощо
1.2. Змінний струм	
1.2.1. Низької частоти та напруги	1.2.1. Ампліпульстерапія, флуктуорізація.
1.2.2. Високої частоти та напруги	1.2.2. Дарсонвалізація, ультратонтерапія
1.3. Електричне поле	
1.3.1. Постійне електричне поле високої напруги	1.3.1. Франклінізація 1.3.2. Аероіонізація
1.4. Магнітне поле	
1.4.1. Змінне електромагнітне поле високої частоти	1.4.1. Індуктометрія, УВЧ-терапія, СВЧ-терапія
1.4.2. Постійне та змінне магнітне поле низької частоти	1.4.2. Магнітотерапія
1.4.3. Змінне електромагнітне поле дуже високої частоти	1.4.3. КВЧ-терапія
<i>2. Світлолікування</i>	
2.1.1. Інфрачервоні проміння	2.1.1. Фототерапія (інфрачервоне опромінення)
2.1.2. Видиме світло	2.1.2. Фототерапія (хромотерапія)
2.1.3. Ультрафіолетове випромінювання	2.1.3. Фототерапія (ультрафіолетове опромінення)
2.1.4. Лазерне випромінювання	2.1.4. Лазеротерапія
<i>3. Механічні коливання</i>	
3.1.1. Інфразвук	3.1.1. Вібротерапія
3.1.2. Ультразвук	3.1.2. Ультразвукова терапія, ультрафонофорез
<i>4. Штучне повітряне середовище</i>	
4.1.1. Лікувальні аерозолі	4.1.1. Аерозольтерапія (інгаляція)
4.1.2. Іонізуюче повітря	4.1.2. Аероіонотерапія
4.1.3. Аерозоль кам'яної солі	4.1.3. Галотерапія
<i>II. Природні фізичні чинники</i>	
<i>5. Кліматолікування (кліматотерапія)</i>	
5.1.1. Повітря	5.1.1. Аеротерапія, баротерапія
5.1.2. Сонце	5.1.2. Геліотерапія
5.1.3. Вода	5.1.3. Гідротерапія, бальнеотерапія
<i>6. Температурний чинник (термотерапія)</i>	
6.1.1. Лікувальна грязь, торф, озокерит	6.1.1. Теплотерапія
6.1.2. Лікування холодом	6.1.2. Кріотерапія

При транскутанному методі введення ФП застосовуються наступні фізіотерапевтичні методики підсилення проникності шкіри або їх комбінація (табл.2.2).

Таблиця 2.2

**Фізіотерапевтичні методи підсилення проникності шкіри**

№	Метод	Джерело впливу	Особливості
1	<i>Магнітофорез</i>	низькочастотне магнітне поле	Вплив магнітного поля індукує структурні зміни рогового шару, які призводять до збільшення проникності шкіри
2	<i>Іонофорез</i>	зовнішній електричний струму	Іонна молекула несе заряд через мембрану шкірного бар'єру, щоб замкнути ланцюг
3	<i>Фонофорез</i>	енергія низькочастотного ультразвуку	Вплив ультразвуку на шкіру може привести до значного локального нагріву, який прискорює дифузію і поглинання препарату, збільшує його розчинність, а також сприяє посиленню місцевого кровотоку
4	<i>Лазерофорез</i>	низькоінтенсивне лазерне випромінювання	Лазер порушує структуру клітини мембрани, збільшує їх проникність і активує рух біологічно активних речовин у внутрішньому середовищі організму
5	<i>Електрофорез</i>	високовольтний мілісекундний імпульс	Створення в роговому шарі транзитних шляхів для великих молекул лікарської речовини
6	<i>Електропорація</i>	електричне поле	Створення пор в біслойдній ліпідній мембрані під дією електричного поля
7	<i>Механо- та вібротерапія</i>	механічні коливання низької частоти	Рефлекторний акт, обумовлений роздратуванням механо- і барорецепторів шкіри і глибоких тканин.

Розглянемо детальніше найбільш застосовуванні методи фізичного підсилення проникності шкіри, які використовуються при розробці ТТС [1].

*Електричний чинник підсилення*

Серед фізичних факторів, які використовують для підвищення ефективності ТТС найбільшої уваги приділяють постійному (гальванічному) струму. Він не тільки може забезпечувати підсилення та направлену доставку ліків в організм, підсилювати їх фармакотерапевтичну активність, але й здійснювати різний фізіологічний та лікувальний вплив.

Електрика раніше за всіх фізичних факторів стала використовуватися для крізь шкірного введення ФП. З найперших методів був електрофорез ФР, який і по сьогоднішній день використовується у клінічній практиці та продовжується далі вивчатися та доопрацьовуватися. Разом з лікувальним електрофорезом пропонувалися ряд інших методик, які також основані на використанні електричного фактора, які не тільки забезпечують ефективну доставку ФП в організм, покращуючи при цьому фармакодинаміку та фармакокінематику ФР, але і додатково здійснюють вплив на організм та його функціональні системи.

*Електрофорез* передбачає використання високовольтного мілісекундного імпульсу з метою створення в роговому шарі транзитних шляхів для великих молекул ЛР. Методи доставки лікарського засобу за допомогою цієї технології усе ще знаходяться на стадії розвитку. Зовнішній високовольтний імпульс може спричинити тривале пошкодження шкіри, і на даний час науковці проводять пошуки методу, щоб уникнути цього.

*Іонофорез* передбачає використання зовнішнього електричного струму для того, щоб транспортувати заряджену молекулу крізь шкіру. У цьому процесі, який вже відомий більше ста років, іонна молекула несе заряд через мембрану шкірного бар'єру, щоб замкнути ланцюг. В даний час проводиться багато досліджень, які вивчають використання цієї методики для доставки великих молекул лікарських засобів або наркотиків, для купірування ракової болю, також вивчаються способи застосування в онкології для доставки знеболювальних ліків, для підсилення проникності шкіри при вакцинації, а також в генній терапії [11].

*Електропорація* передбачає створення пор в біслойній ліпідній мембрані під дією електричного поля. Явище електропорації засновано на здатності мембран концентрувати електричне поле. Електропорацію початково застосовували в генетиці для переносу ДНК і РНК через мембрани клітин про- і еукаріотів, а також для трансмембранного транспорту молекул різних розмірів – неорганічних іонів, поліпептидів, ферментів, антитіл.

Типова трансдермальна електротерапевтична система (рис.2.1) зазвичай складається з джерела струму (внутрішнє або зовнішнє) та електропровідну систему. Важливою складовою є електроди, які контактують з ФП. Основною частиною є активний елемент в якому міститься ФП, який розташований між електрофоретичним пристроєм та тілом пацієнта. Він повинен тісно прилягати та добре контактувати з шкірою пацієнта.

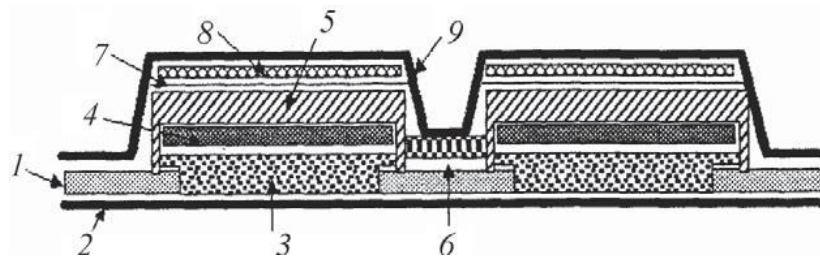


Рисунок 2.1 – Трансдермальна електротерапевтична система [1]

*1 – матеріал пластиру, 2 – ізолюючий шар, 3 – матриця із ФР, 4 – захисний шар, 5 – електроди, 6 – електроніка, 7 - ізоляція, 8 – накривний матеріал, 9 – покривна плівка*

#### *Магнітні поля, як чинник підсилення*

Магнітотерапія ґрунтується на використанні магнітних полів різних параметрів широко застосовується на лікуванні багатьох захворювань, а також активно застосовується для підсилення проникності шкіри та кліткових мембран для ФР та генів, змінюючи фармакокінетику та фармакодинаміку ліків.

*Магнітофорез* передбачає використання низькочастотного магнітного поля, яке виступає в якості зовнішньої рушійної сили для підвищення дифузії діамагнітних молекул через шкіру. Вплив магнітного поля індукує структурні зміни рогового шару, які призводять до збільшення проникності шкіри. Однак ця методика може бути використана тільки для діамагнітних молекул, що зумовлює відносну відсутність інтересу до методу. Також, порівняно невисока форетична активність магнітних полів зумовлюють необхідність пошуку

способів їх підвищення. Одним із таких способів підвищення ефективності магнітофореза є поєднання його із іншими фізичними факторами.

#### *Механічний чинник підсилення*

При використанні фізичного чинника механічного підсилення для покращення трансдермальної доставки ліків слід мати на увазі їх різновид терапевтичної дії. Згідно дослідженням, основними лікувальними ефектами механічних факторів є протизапальний, спазмолітичний, метаболічний та інші. Їх важливо враховувати при виборі та використанні того чи іншого фізичного чинника доставки ФП в організм через шкіру. Класифікація таких методів із застосуванням механічних факторів наведена в табл.2.3 [1].

Таблиця 2.3

#### **Методи лікувального застосування механічних чинників**

<b>Вид та характер дії</b>	<b>Метод застосування</b>
<i>Механічне напруження</i>	
Створювана руками	Лікувальний масаж
	Мануальна терапія
Створювана голками	Акупунктура
<i>Механічні коливання</i>	
Вібрація	Вібротерапія
	Механопорація
Ультразвук	Ультразвукова терапія
	Лікувальний ультрафонофорез
	Сонопорація

*Лікувальний ультрафонофорез* передбачає використання енергії низькочастотного ультразвуку в цілях підвищення трансдермальної доставки місцево вживаних препаратів. Пропонований механізм вивчається вже більш 50 років. Результат застосовуваного ультразвуку може виражатися в тепловому або нетепловому ефекті. Вплив ультразвуку на шкіру може привести до значного локального нагріву, який прискорює дифузію і поглинання препарату, збільшує його розчинність, а також сприяє посиленню місцевого кровотоку.

Такі параметри ультразвуку, як інтенсивність і частота, впливають на крізьшкірне поглинання і, як наслідок, на тривалість лікування. Даний метод все ще знаходиться на ранній стадії розвитку та поки до кінця не досліджений, але вже доказано, що ультразвукові хвилі розривають роговий шар, викликають розкриття пор і, тим самим, суттєво полегшують трансдермальне транспортування різних лікарських молекул. Типова схема фонофорезної ТТС зображена на рис.2.2.

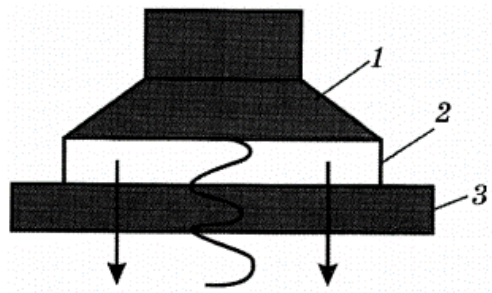


Рисунок 2.2 – Типова схема фонофорезної ТТС [11]

*1 – генератор ультразвуку, 2 – лікарська речовина із субстанцією, яка проводить ультразвук, 3 – біологічна тканина*

### *Лазерне опромінення*

Лазерне опромінення різної інтенсивності здійснює вплив на проникність клітинних мембран і транспорт ФП через біологічні бар'єри.

*Лазерофорез* передбачає використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання в цілях введення ряду косметичних і лікарських засобів. В основі лежить здатність лазера порушувати клітинні мембрани, збільшувати їх проникність і активувати рух біологічно активних речовин у внутрішні середовища організму. Механізм проникнення лікарських речовин під впливом низькоінтенсивного лазерного випромінювання надзвичайно складний, ще повністю не вивчений.

## 2.2. Взаємодія лікувальних фізичних факторів із параметрами шкіри

Більшість лікувальних фізичних факторів діють на організм переважно через шкіряні покриви, тому питання про їх роль в цьому процесі є ключовим для фізіотерапії [19].

Станом на сьогодні існує багато лікувальних факторів, які впливають на параметри шкіри та її проникність. Їх поділяють на біологічні та фармацевтичні. *Біологічні фактори* пов'язані зі станом шкіряного покриву (цілісністю шкіри, вмістом підшкірного сала і жирних кислот, рН шкіри, гідратацією епідермісу, температурою, віком організму, швидкістю кровообігу) і місцем нанесення речовин. *Фармацевтичні фактори* обумовлені властивостями лікарських речовин (розчинність, концентрацією, присутністю прискорювачів всмоктування, ступенем дисперсності та ін.), способом застосування лікарських речовин та тривалістю їх дії.

Фізико-хімічні зрушення і активні форми хімічних речовин, що виникають при дії лікувальних фізичних чинників, або безпосередньо утилізуються в метаболічних і фізіологічних процесах, або надають непрямий вплив на перебіг їх в організмі. Таким чином, в дії лікувальних фізичних факторів умовно виділяється три основні стадії:

- фізична – поглинання енергії фізичного фактора біологічною системою, тканинами, клітинами і навколишнім середовищем;
- фізико-хімічна – ініціація різноманітних фізико-хімічних процесів під дією поглиненої енергії;
- біологічна – формування місцевої та загальної реакції організму як внаслідок місцевих фізико-хімічних зрушень, які є джерелом тривалого роздратування, так і завдяки фізико-хімічних змін в нервових рецепторах і нервових центрах.

У взаємодії шкіри з фізіотерапевтичними лікувальними фізичними факторами, що забезпечують вплив останніх на організм, є досить доцільним враховувати, насамперед, її обмежуючий, функціональний, трансрецепторний, моделюючий, захисно-адаптаційний і розподільчий вплив.

### *1. Обмежуючий вплив шкіри.*

Відносно лікувальних фізичних факторів, так як і для всіх інших факторів зовнішнього середовища, шкіра виконує бар'єрно-захисну функцію. Виконання шкірою бар'єрних властивостей по відношенню до електричних факторів тісно пов'язане з її електропровідністю (електроопором). Найбільш високою резистентністю по відношенню до електричного струму мають роговий і блискучий шар епідермісу, діелектричні властивості яких обумовлені високим вмістом ліпідів і низькою вологістю. Місце, в якому відбувається різке зменшення електроопору розташоване приблизно на зовнішній поверхні зернистого шару шкіри. Основною перешкодою на шляху проходження речовин (при бальнеопроцедурі, електрофорезі, фотофорезі, фонофорезі і т.д) є електрофізіологічний бар'єр, розташований на рівні базального шару епідермісу [19].

Отже, за допомогою бар'єрно-захисних механізмів шкіра обмежує і тим самим регулює дію фізичних факторів на організм, змінюючи при цьому співвідношення між відображеною і поглиненою енергією.

### *2. Функціональний вплив шкіри.*

Фізичні фактори можуть значно впливати на захисно-бар'єрні властивості шкіри – змінювати її проникність (ультразвук, мікрохвилі та ін.), бактерицидну активність (грязелікування, радонові ванни та ін.), утворення захисної мантиї (гальванізація, ультразвук, бальнеолікування) тощо. Аналогічно лікувальні фізичні фактори впливають на обмінну, секреторну, дихальну та інші функції шкіри. Це в кінцевому рахунку позначається не тільки на фізіології шкіри, але і діяльності всього організму.

### *3. Трансрецепторний вплив шкіри.*

Рефлекторний механізм дії, що вважається основним в сучасній фізіотерапії, реалізується переважно завдяки впливу лікувальних фізичних факторів на рецептори шкіри. З одного боку, енергія всіх фізичних факторів в більшій чи меншій мірі поглинається шкірою, її окремими структурними елементами, а з іншого – шкіра є величезним рецепторним полем, за допомогою



якого організм пов'язаний із зовнішнім середовищем. Нервові рецептори і волокна (аферентні і еферентні) забезпечують прямий зв'язок шкіри з нервовою системою та внутрішніми органами.

#### *4. Моделюючий вплив шкіри.*

У фізіотерапії шкіру слід розглядати не тільки як орган з численними життєво-важливими функціями, а й як структурно-функціональний комплекс зі своїми особливими фізичними характеристиками та біофізичними властивостями. Тому шкіра, що лежить на шляху фізичного фактора, не тільки відображає і поглинає його енергію, але і може змінювати (модулювати, перетворювати) його фізичні параметри.

Шкірі, як відомо, притаманний фото-, піро- та п'єзоелектричний ефект. Завдяки їм різні види енергії вона може перетворювати в електричну (струми, поля), що не можна не враховувати в механізмі дії фізіотерапевтичних методів. Шкіра, яка сама змінюється під впливом фізичних факторів, в свою чергу, здатна їх перетворювати або модулювати, а отже, змінювати тим самим спрямованість і спектр їх фізіологічної та лікувальної дії.

#### *5. Захисно-адаптаційний вплив шкіри.*

Шкіра представляє собою гомеостатичну систему, що функціонує в інтересах цілого та відповідає місцевим змінам (ушкодженням) заради підтримки гомеостазу всього організму. Цей механізм чітко простежується і при дії на організм багатьох фізичних факторів (як при терапевтичних дозах, так і при їх передозуванні).

До таких біологічно захисно-пристосувальних реакцій відносяться наступні: запалення, почервоніння, викид фізіологічно активних речовин, пігментацію тощо.

#### *6. Розподільчий вплив шкіри.*

Шкіра відіграє вирішальну роль в закономірностях надходження та депонування ліків, їх фармакокінетики та фармакодинаміки. Завдяки іонному рефлексу (по А.Е. Щербаку) не тільки в шкірі, а й у віддалених тканинах і органах появляються та розвиваються специфічні для введених речовин (іонів)

реакції. Саме тому в цих випадках концентрація ліків в крові не має такого важливого значення, як при звичайних способах фармакотерапії [19].

### 2.3. Шляхи та механізми проникнення речовин через шкіру

Механізм проникнення ФР через шкіру залишається маловивченим, оскільки шкіра має складну морфологічну будову з різноманітними функціями в поєднанні з фізико-хімічними властивостями проникаючої речовини. Проникнення речовин через шкіру можна рахувати, як частковий випадок проникнення мембран, оскільки шкіру можна віднести до різновиду комплексу мембранних структур.

Таблиця 2.4

**Механізми проникнення речовин через шкіру**

Механізм проникнення	Характеристика
<i>Проста дифузія</i>	Речовина, розчинена у воді, проходить через пори клітинної мембрани зовні всередину клітини. При цьому вона не реагує з іншими молекулами, а її рух йде в напрямку концентраційного градієнта.
<i>Перенесення речовини з розчинником</i>	Розчинені ФР вносяться в клітину і виносяться з неї з основною масою потоку води, який виникає в процесі метаболізму.
<i>Дифузія обмежена ліпідним бар'єром</i>	Цей тип дифузії притаманний молекулам, які можуть розчинятися у воді і ліпідах мембрани.
<i>Полегшена дифузія</i>	Проникаючі молекули зв'язуються з носієм в мембрані, утворюючи при цьому комплекс. Такий механізм дозволяє швидко переносити через ліпідну мембрану речовини з низькою розчинністю в ліпідах.
<i>Обмінна дифузія</i>	Цей механізм передбачає, що речовина може пройти через мембрану разом з носієм у вигляді комплексу.
<i>Активний транспортний процес</i>	Відбувається за рахунок використання енергії обміну клітини. При цьому рух речовини через цитоплазматичну мембрану здійснюється проти електрохімічного градієнта, використовуючи енергію аденозинтрифосфornoї кислоти.
<i>Піноцитоз</i>	Полягає в захопленні клітинами мембрани крапельок рідини з навколишнього середовища. Після чого частина мембрани руйнується кліткою та при цьому молекули потрапляють в цитоплазму.
<i>Фагоцитоз</i>	Процес поглинання і перетравлення фагоцитуючими клітинами різних частинок, які є або стають чужорідними для всього організму, або для окремих його структур.

Хоча, проникнення ФР через шкіру, на сьогоднішній день, і пропонується розраховувати за рахунок механізмів (табл.2.4), характерних для кліткових мембран, це не завжди є ефективним, через те що при шляхах проникнення ФР через шкіру існує багато бар'єрів, які значно відрізняються фізико-хімічними властивостями від кліткових мембран, наприклад поверхнева жирова плівка, шари епідермісу, базальна мембрана, стінки кровоносних та лімфатичних судин та інших тканин [1,20].

Відомо п'ять основні шляхи проникнення ФП через шкіру при трансдермальній доставці: *трансепідермальний (міжклітинний)* шлях через непошкоджений роговий шар епідермісу, *трансгранулярний* шлях через вивідні потоки потових та сальних залоз, *трансфолікулярний* шлях через волосяні фолікули, *крізьклітинний* шлях та *через мікроотвори* (рис.2.3).

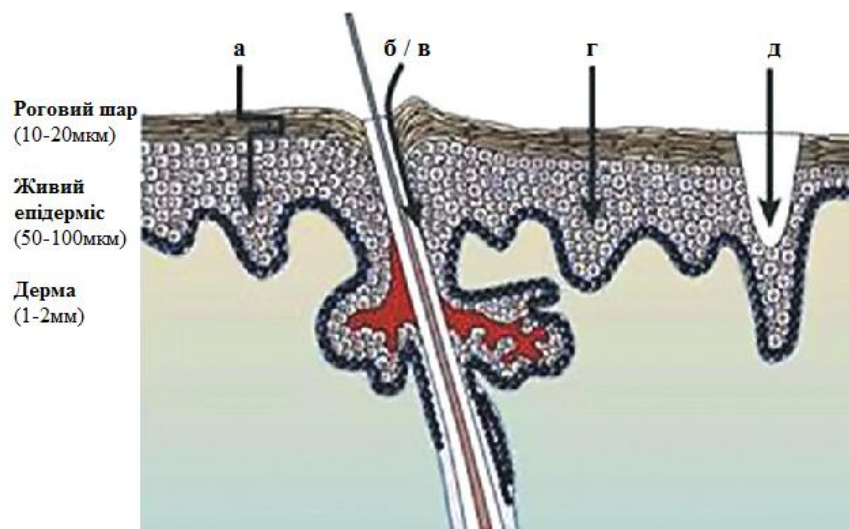


Рисунок 2.3 – Шляхи проникнення ФР через шкіру [20]

*а – трансепідермальний, б – трансгранулярний, в – трансфолікулярний, г – крізьклітинний, д – через мікроотвори*

В першому випадку ФП проходить між клітинами рогового шару. При цьому перенесення речовин здійснюється за рахунок пасивної дифузії, яка полягає в перенесенні ФР з області з більшою концентрацією в область з меншою концентрацією.

Другий та третій спосіб полягає в транспорті молекул діючої речовини в системний кровообіг через протоки сальних або потових залоз (на 1 см<sup>2</sup> поверхні шкіри є приблизно 200-250 отворів потових залоз), та через волосяні фолікули (на 1 см<sup>2</sup> поверхні шкіри налічується 40-70 волосяні фолікули) відповідно.

При четвертому способі ФП проходить через мембрану клітин як шляхом пасивного (низькомолекулярні речовини), так і активного транспорту.

Останній спосіб ґрунтується на створенні короточасних мікроотворів за допомогою фізичного впливу (мікроголки, термопорація т.д.) [21].

#### **2.4. Фізико-механічні фактори впливу ультразвукових коливань на організм людини**

При фізіотерапевтичних методах терапії використовуються ультразвукові коливання в діапазоні від 800кГц до 3000кГц. У косметології та дерматології цей показник нижчий, та становить від 25кГц – 3000кГц.

Глибина проникнення та величина поглинання ультразвуку (УЗ) визначає ефективність його дії на організм. Ці показники, насамперед, залежать від частоти ультразвукових коливань (чим вона вища, тим УЗ хвилі краще поглинається біологічними тканинними та проникають на невелику глибину, табл.2.5) [22].

Таблиця 2.5

##### **Залежність глибини проникнення УЗ від частоти**

<b>УЗ хвилі</b>	<b>Частота, кГц</b>	<b>Глибина проникнення, см</b>
<i>Високочастотні</i>	3000 і вище	1-2
<i>Середньочастотні</i>	800-1400	4-6
<i>Низькочастотні</i>	22-44	8-10

Важливим фактором, який впливає на глибину проникності УЗ є властивості озвучених біологічних тканин різного типу. Біологічні тканини поглинають УЗ нерівномірно. Так, наприклад, слабке поглинання відбувається в підшкірно-жировій клітковині та інших видів тканини, які відрізняються

великим вмістом рідини. Більш кращим поглинанням відрізняються нерви та м'язи, а хрящова і кісткова тканина максимально поглинають УЗ (табл.2.5) [1].

Таблиця 2.5

**Глибина проникнення (см) в біологічні тканини УЗ різної частоти**

Тип тканини	Частота ультразвуку, кГц			
	2640	880	44	22
	Глибина дії УЗ, см			
<i>Жирова</i>	2,7	6,8	15	25
<i>М'язова</i>	1,4	3,6	12	20
<i>Печінкова</i>	2,1	5,0	14	22
<i>Ниркова</i>	1,5	3,7	12	22
<i>Легенева</i>	0,9	1,2	8	17

При впливі акустичних сигналів, на біологічну тканину впливають наступні фактори (рис.2.4) [23]:

- *механічно-акустичний* (стимуляція клітинних процесів), УЗ коливання змінюють провідність іонних каналів клітинних мембран і викликають мікропотоки метаболітів в цитоплазмі та органоїдів (мікромасаж тканин).

- *тепловий* (перетворення механічної енергії в теплову, як результат - збільшення швидкості біохімічних реакцій), на співвідношення теплової дії УЗ впливає інтенсивність та режим (безперервний / імпульсний) випромінювання.

- *фізико-хімічний* (стимулюючу дію на біохімічні та біофізичні процеси в організм), як результат УЗ впливає на анаболізм та катаболізм.

На клітинному рівні акустичні сигнали призводять до зміни проникності мембран. Зміна потоку різних речовин через цитоплазматичну мембрану призводить до порушення складу внутрішньоклітинного середовища та мікрооточення клітини. На основі механічного, теплового та фізико-хімічного фактора впливу УЗ на біологічну тканину, інтенсивності впливу та умови проведення процедури визначаються дії (табл.2.6), які лежать в основі фізіотерапевтичних методах лікування.

Таблиця 2.6

**Біологічні дії та їх характеристики, які виникають при впливі УЗ**

<b>Біологічна дія</b>	<b>Характеристика</b>
<i>Теплова</i>	виникає при перетворенні частини поглиненої енергії УЗ в тепло, при чому, кожна зміна температури на 1°C здійснює вплив на активність ферментів, швидкість місцевого кровообігу, процеси дифузії, а також біохімічні процеси.
<i>Механічна</i>	виникає під впливом високочастотних ультразвукових коливань в тканинах, що безпосередньо контактують з випромінювачем, утворюючи при цьому мікрівібрацію, яка стимулює функції клітин, покращує проникність клітинних мембран, прискорює дифузні процеси, стимулює розрив слабких зв'язків та підвищує чутливість до фізичних і хімічних агентів на клітинному рівні.
<i>Люмінесцентна</i>	виникає при контакті УЗ з рідким середовищем, при параметрах (інтенсивність 0,05 Вт/см <sup>2</sup> , частота 1000 кГц), утворюючи ефект світіння крові, води та інших рідких середовищ.
<i>Кавітаційна</i>	виникають кавітаційні бульбашками у результат розриву рідини в місцях розряду середовища під впливом інтенсивних УЗ хвиль, та призводять до місцевого підвищення температури та розвитку механічної енергії, достатньої для руйнування біологічних об'єктів.
<i>Руйнівна</i>	виникає при УЗ хвилях з інтенсивністю 0,8-3,0 Вт/см <sup>2</sup> : при 0,8-1,2 Вт/см <sup>2</sup> руйнуються клітинні структури на мікроскопічному рівні; при 2,5-3,0 Вт/см <sup>2</sup> призводить до теплової та кавітаційної дії, результатом яких є некрози.
<i>Бактерицидна</i>	виникає при руйнуванні оболонок клітин і внутрішньої будови мікроорганізмів, які відрізняються різною чутливістю до дії УЗ.
<i>Регулююча</i>	виникає при зміні величини водневого показника рН під впливом УЗ (при інтенсивності 0,4-1,2 Вт/см <sup>2</sup> , показник рН зменшується), зміна якого грає важливу роль для захисних функцій шкірного покриву.
<i>Антигістамінна</i>	виникає при зв'язуванні гістаміну в надмірній кількості та його розщепленням ферментом – гістаміназою, під впливом УЗ.
<i>Протизапальна</i>	виникає при підвищеній фагоцитарній реакції лейкоцитів або активації механізмів імунологічної реактивності організму під впливом УЗ.
<i>Деполімеризуюча</i>	виникає на сполучній тканині, післяопераційних рубців, при підвищенні еластичності та запобіганню спайок під впливом УЗ.
<i>Знеболююча</i>	виникає при зниженні збудливості нервових закінчень, чутливості периферійних рецепторів і нормалізації спазмолітичної дії в місцях впливу УЗ.
<i>Регенеративно-репаративна</i>	виникає при впливі УЗ коливань здійснюється поліпшення кровонаповнення судин, активізується кровообіг та мікроциркуляції в тканинах організму, що в результаті приводить до поліпшення живлення тканин та підвищення швидкості загоєння ран (процесів).

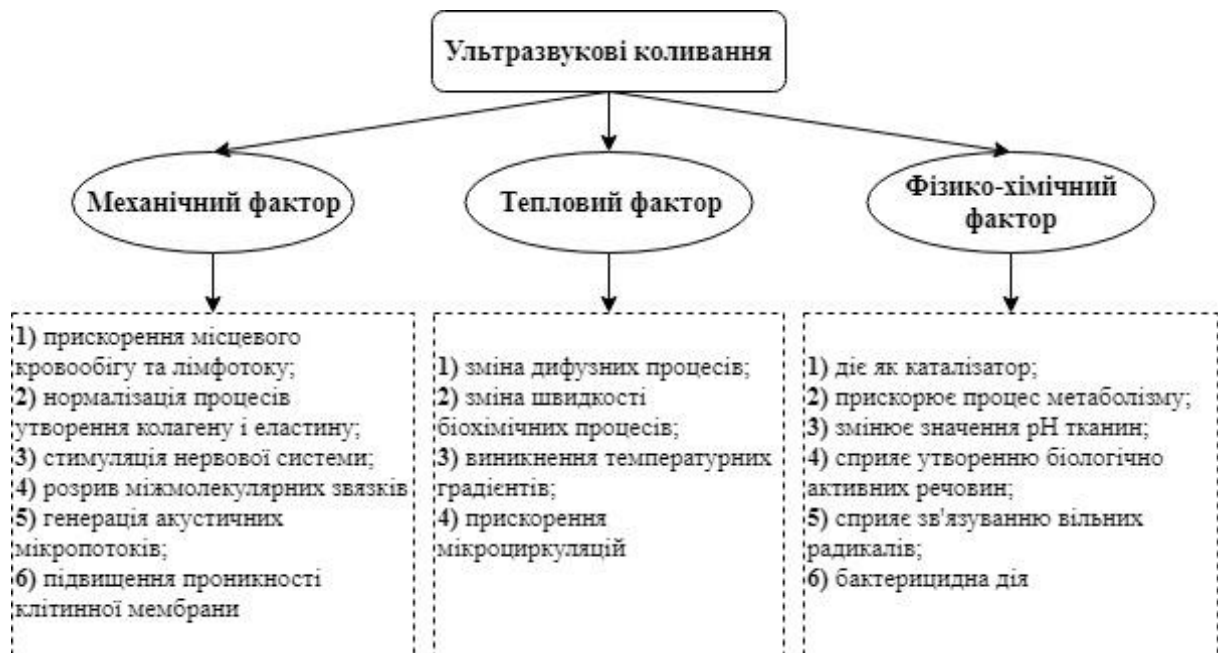


Рисунок 2.4 – Вплив УЗ на біологічну тканину

### Вплив ультразвуку на біологічну клітину

Біологічна клітина представляє собою мінімальний біологічний об'єкт (біологічний атом). Незважаючи на величезну різноманітність різних видів клітин, у всіх них можна виділити багато спільних рис.

Перш за все, це загальна структура (рис.2.5): будь-яка клітина складається з деякого вмісту, відокремленого від зовнішнього середовища *клітинною мембраною* (тонкий шар макромолекул, що захищає клітину і забезпечує її обмін з зовнішнім світом). Поверхня мембрани не є суцільною, у ній є канали, що забезпечують пропускання різних речовин - в основному, іонів легких металів. Різні органічні сполуки, розташовані на зовнішній поверхні мембрани, необхідні для регулювання провідності каналів і всього процесу життєдіяльності клітини. Усередині клітини в *цитоплазмі* розташовуються різні *органели* (складні комплекси, що виконують свою функцію). Серед них найважливішими є *ядро і ядерце клітини, вакуолі, комплекс Гольджі* та інші. Тільки правильна злагоджена робота всіх органів забезпечує нормальне функціонування клітини як цілого [24].

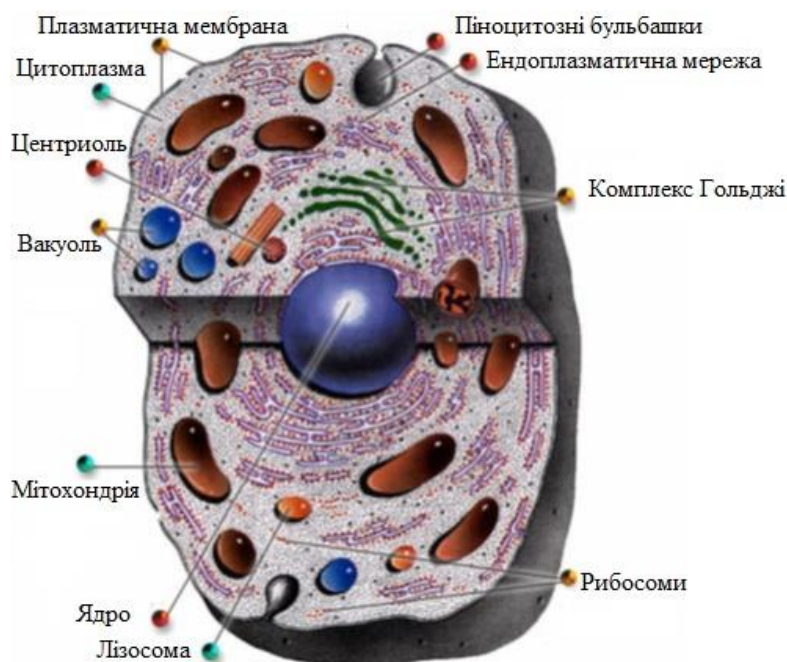


Рисунок 2.5 – Загальна структура біологічної клітини [24]

Низькочастотний УЗ здатний механічно розривати клітинні мембрани (рис.2.6), що в результаті призводить до порушення цілісності та руйнування клітин. Дія УЗ може призводити до істотної зміни механічних, електричних та інших властивостей клітинних мембран. Озвучування УЗ може призводити до порушення внутрішнього складу клітин і зміни концентрацій речовин, розчинених в цитоплазмі. При тривалому впливі УЗ наслідки залишаються протягом деякого часу після припинення озвучування, і нормальна життєдіяльність клітини може не відновитися протягом декількох хвилин, годин або навіть днів.

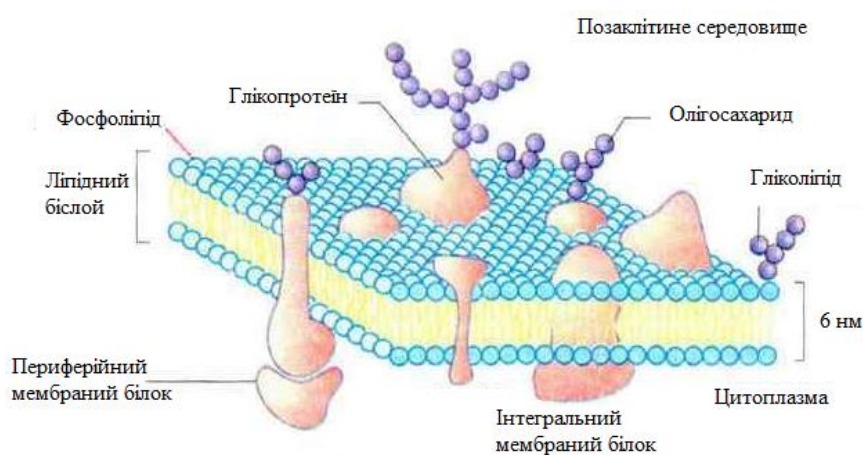


Рисунок 2.6 – Схема клітинної мембрани



*Розрив клітинних мембран і порушення механічної цілісності клітин* - найбільш очевидне з можливих наслідків ультразвукового озвучування. При проходженні в середовищі існування клітин акустичної хвилі в ній утворюються змінні в часі механічні напруги, і якщо їх амплітуда досить висока, клітина може просто не витримати такого сильного впливу. Особливо небезпечний для клітин є низькочастотний ультразвук.

*Зміна властивостей мембрани* під дією УЗ обумовлена здебільшого потужним випромінюванням макромолекул і молекулярних комплексів з зовнішньої поверхні мембрани. Відірвані з'єднання розчиняються в навколишньому середовищі і можуть знову «повернутися» на своє колишнє місце через деякий час після припинення ультразвукового впливу. Залишившись без важливих складових, мембранні канали сильно змінюють свою провідність і інші властивості.

Наступний важливий наслідок впливу УЗ - *зміна концентрації різних речовин* в складі цитоплазми. Кожна речовина, розчинена в цитоплазмі, постійно витікає з клітки по мембранним каналах і, з іншого боку, надходить назад в клітину з навколишнього середовища по ним же. Рівноважна концентрація визначається, як правило, рівновагою цих двох процесів. У найпростішому наближенні можна вважати, що потік кожної речовини складається з двох складових (2.1) [24]:

$$j = j_{mem} + j_{diff} \quad (2.1)$$

де  $j_{mem}$  – струм через мембранний канал, який визначається тільки властивостями мембрани;  $j_{diff}$  – дифузійний струм, який визначається рівнянням дифузії (2.2):

$$j_{diff} = \frac{D \cdot (C_{in} - C_{out})}{h} \quad (2.2)$$

де  $D$  - коефіцієнт дифузії,  $h$  – товщина мембрани,  $C_{in}$  та  $C_{out}$  – концентрація речовини у клітині та поза нею відповідно.

При достатньо потужному УЗ можуть змінюватися властивості мембрани, тобто, величини  $j_{mem}$  та  $D$ .

*Порушення внутрішнього складу клітини* і, як наслідок, процесів її життєдіяльності, є найбільш глибокою і довгостроковою зміною. Наслідки такого роду можуть залишатися в силі після декількох годин, а то й днів після закінчення впливу УЗ.

Основними дозиметричними параметрами УЗ при фізіотерапевтичних методах терапії та транскутанних методах введення ФП є [30,32]:

- *потужність* (кількість енергії, яка випромінюється всією поверхнею ультразвукового випромінювача);
- *інтенсивність* (кількість ультразвукової енергії, що проходить через 1 см<sup>2</sup> площі випромінювача протягом 1с.), яка поділяється на малу (0,05—0,4 Вт/см<sup>2</sup>), середню (0,6—0,8 Вт/см<sup>2</sup>) та велику (1,0—1,2 Вт/см<sup>2</sup>);
- *режим генерації* (неперервний та імпульсний, коли коливання подаються окремими імпульсами з інтервалами 10,4 і 2 мс);
- *частота* (показує число повних коливань за 1с.) у фізіотерапії використовується УЗ з фіксованою частотою: 22, 44, 880, 2640 кГц і т.д.
- *тривалість впливу* (час дії УЗ на біологічну тканину).

В даний час в клінічній практиці використовуються та серійно випускаються ультразвукові апарати, що генерують різні частоти [22,31]:

1. Апарати низькочастотної УЗ-терапії ( «Барвінок», «Гінетон», «Тонзилор», «Проктон», «Стоматон»), які дозволяють використовувати спеціальні випромінювачі, безперервний та імпульсний режими.

2. Серійно випускаються працюють на частоті 880 кГц апарати: «УЗТ-1.01.Ф» - для загальної фізіотерапії; «УЗТ-1.02.С» - для стоматології; «УЗТ-1.03.У» - для урології; «УЗТ-1.04.О» - для офтальмології; «УЗТ-1.06»; «УЗТ-1.07Ф» - для ультразвукової терапії; «УЗТ-1.08» - для фізіотерапії; «ЛОР-3» - для оториноларингології.

3. Випускаються апарати, що працюють на частоті 2640 кГц: «УЗТ-31» - для гінекології; «УЗТ-3.02.Д» - для дерматології; «УЗТ-3.03.Л» - для

оториноларингології; «УЗТ-3.04.С» - для стоматології; «УЗТ-3.05.У» - для урології; «УЗТ-3.06» - для педіатрії та офтальмології; «УЗТ-3.07» - для ультразвукової терапії.

4. Апарати серії «Гамма», що працюють на двох частотах (880 і 2640 кГц): «УЗТ-13.01.Л Гамма-Л» - оториноларингологічний; «УЗТ-13.02.О Гамма-О» - офтальмологічний; «УЗТ-13.03.С Гамма-С» - стоматологічний; «УЗТ-13.04.Г Гамма-Г» - гінекологічний; «УЗТ-13.05 Гамма-П» - гастроентерологічний.

5. Крім того, використовуються інші апарати, що генерують частоту 1 і 3 МГц: «Іоносон», «Сонодінатор», «Соностат», «Сонопульс», «Фізіосон», «Медіо Сона», «Медіо Мультісоно», «МІТ» та ін.

Отже, ми розглянули можливі наслідки дії ультразвуку на окремі біологічні клітини. У міру зменшення інтенсивності УЗ ці наслідки можна впорядкувати таким чином: порушення цілісності клітини - зміна властивостей мембрани - зміна концентрацій речовин в цитоплазмі - порушення життєдіяльності.

## **2.5. Ультрафонофорез**

*Ультрафонофорез (фонофорез)* – неінвазивний метод введення ФП, при одночасному впливі на організм ультразвуку та нанесеної на шкіру (слизові оболонки) лікарської речовини.

При проведенні фонофорезу ФР включають до складу контактного середовища, із якого під час процедури вона виділяється та проникає в шкіру. При цьому ФР, для позитивного результату терапії, повинна відповідати наступним умовам:

- добре звільнюватися із контактного середовища під дією УЗ терапевтичного дозування;
- зберігати свою структуру і фармакотерапевтичну активність при озвученні УЗ;
- діяти одно направлено з УЗ на цільові структури та процеси;

• проникати через шкіру (слизові оболонки) в терапевтично-значущій кількості.

Введені лікарські речовини при фонофорезі потрапляють в організм, в основному, через вивідні протоки потових та сальних залоз, через кліткові та міжкліткові шляхи. Кількість введеної ФР в організм при фонофорезі залежить, насамперед, від дозиметричних параметрів УЗ.

Ефективність такого підходу була показана попередніми дослідниками (табл.2.7), але системи доставки лікарського засобу, що використовують метод ультрафонофорезу та прямого впливу ультразвуку в зоні введення ФР, все ще знаходяться не на належному рівні розвитку, та потребують подальших досліджень.

Таблиця 2.7.

**Порівняння проникності шкіри (см) для ФР при різних умовах застосування УЗ (0,4 Вт/см<sup>2</sup>, 880кГц) [1]:**

Умова впливу	Проникність шкіри для лікарських речовин		
	анальгін, мг	гепарин, мг	гідрокортизон, імп./хв./г. тканини
<i>Аплікація ліків</i>	0,33	0,29	46
<i>Попереднє озвучування + аплікація ліків</i>	1,11	1,47	80
<i>Однчасна дія УЗ та аплікації ФР</i>	3,28	2,66	142

Отже, вплив УЗ супроводжується як локальними змінами, так і системними реакціями, що носять при дозованих впливах пристосувальний характер. При біологічній дії механічних факторів, важливу роль відіграє їх здатність підвищувати проникність клітинних мембран, шкіри, слизових оболонок і гематоенцефалічного бар'єру. Цей ефект фізичних факторів механічної природи, особливо УЗ різних частот, цілком може використовуватися і використовується для трансдермального введення лікарських речовин.

## **Висновки до 2 розділу**

В другому розділі було проаналізовано та приведені класифікації фізіотерапевтичних та фізичних методів підсилення проникності ФП. На основі класифікацій було розглянуто відомі конструкції ТТС на основі фізичних факторів підсилення.

Проведений детальний аналіз взаємодії лікувальних фізичних факторів із параметрами шкіри. Досліджено шляхи та механізми проникнення ФП через шкіру. Був проведений детальний всебічний аналіз факторів впливу та взаємодії ультразвукових коливань з організмом людини. Розглянуто основні дозиметричні параметри та апарати, які застосовуються при фізіотерапевтичних методах УЗ терапії.

При кінці дослідження було детально ознайомлено з неінвазивним методом введенням ФП, який був взятий для подальшого використання в експериментальній частині роботи.

### РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПАРАМЕТРІВ УЛЬТРАЗВУКУ НА ГЛИБИНУ ПРОНИКНЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У БІОЛОГІЧНУ ТКАНИНУ

#### 3.1. Постановка задачі дослідження

В механізмі проникнення ФП через шкіру залишається багато цікавих, недосліджених моментів, що пов'язано зі складною морфологічною будовою шкіри, різноманітними її функціями і фізико-хімічними особливостями проникаючої речовини. Проникнення речовин через шкіру є особливим, окремим випадком, проникності мембран, так як шкіру можна вважати різновидом комплексу мембранної структури, що включає і мономолекулярні шари, і товсті шари різних клітин, і міжклітинні простори, наповнені складними сполуками.

Під проникністю шкіри розуміють здатність речовини дифундувати (проникати) через шкірні покрови. Шкірні шари відносяться до мембран першого порядку, які в переважній більшості перешкоджають проходженню іонів і пропускають нейтральні молекули з вираженими ліпофільними властивостями. В загальному випадку проникнення речовин через шкіру відбувається за законом Фіка, що виражається формулою[1,14]:

$$J_s = K_p \Delta C_s \quad (3.1)$$

де  $J_s$  – потік надходження речовини;  $K_p$  – константа проникності для кожного типу шкіряного покрову;  $\Delta C_s$  – різниця концентрації по різних сторонам мембрани.

R. Tregear, узагальнивши численні дані літератури, прийшов до висновку, що в більшості випадків проникнення (всмоктування) речовини через шкіру ґрунтується на законі Фіка і може, в нормальних умовах, бути виражено рівнянням [1,14]:

$$J_s = \frac{K_m \cdot D_m}{\delta} \cdot \Delta C_s \quad (3.2)$$

де  $J_s$  – потік надходження речовини (притік);  $K_m$  – коефіцієнт розподілу речовини між мембраною і розчинником;  $D_m$  – константа дифузії для розчиненої речовини в мембрані;  $\delta$  – товщина мембрани,  $\Delta C_s$  – різниця концентрації по різних сторонах мембрани.

При цьому наголошується, що роговий шар шкіри є порівняно товстою мембраною. Товщина і коефіцієнт розподілу можуть бути визначені експериментально.

Речовина, розчинена у воді, проходить через пори кліткової мембрани з зовні всередину клітини. При цьому вона не реагує з іншими молекулами, а її рух йде в напрямку концентраційного градієнта. Швидкість простої дифузії залежить від температури, природи розчинених речовин і її стану ліпідної розчинності. Швидкість дифузії описується рівнянням (3.3), запропонованим фізіологом А.Фіком [14]:

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot s \cdot \lim_{l \rightarrow 0} \frac{C_1 - C_2}{L} \quad (3.3)$$

де  $\frac{dm}{dt}$  - швидкість дифузії (кількість речовини  $m$ , яка дифундує за одиницю часу  $t$  через площину  $s$ );  $D$ - коефіцієнт дифузії;  $s$ - площа мембрани;  $L$ - товщина мембрани;  $C_1$  і  $C_2$  – концентрація речовини по різних сторонах мембрани.

Проникність шкіри представляє великий інтерес для фізіотерапії, так як вона багато в чому визначає дію і терапевтичний ефект деяких фізичних методів лікування, перш за все фізико-фармакологічних, фізіологічних та бальнеологічних.

Технології неінвазивного введення лікарських препаратів в біологічний об'єкт дуже актуальні, в зв'язку з відсутністю подразнюючої, алергічної дії на травну систему, зниження ризику появи реакційних ускладнень, скорочення термінів лікування та прискорення одужання.. В основу досліджень покладено завдання створення вимірювальної системи і алгоритму знаходження найбільш оптимальних параметрів ультразвукових коливань, для забезпечення необхідної глибини і швидкості проникнення фармакологічного препарату в біологічну тканину, а, отже, забезпечення найбільшої ефективності лікувального ефекту [14].

Тому задачею даної роботи є:

- експериментальне дослідження ефективності дії ультразвукових коливань різної інтенсивності, частоти, тривалості імпульсів та форм сигналу на глибину проникнення фармацевтичних препаратів протягом інтервалу часу;
- експериментальне дослідження впливу дії УЗ на зміну електричного опору біологічної тканини.

Це дозволить контролювати та передбачати час введення лікарського фармацевтичного засобу, його проникнення в глибинні шари тканини. Дана методика уможливить створення високої концентрації препарату в локальній зоні і є найбільш ефективнішою, коли потрібно депонувати необхідну кількість препарату для його пролонгованої дії, наприклад, при хронічних болях в суглобах або хребті. Крім того, введені через шкіру ліки мінімізують рівень шкідливого впливу на організм людини. Такі властивості створюють оптимальні умови для тривалого і регулярного самостійного застосування пацієнтом лікарського засобу.

Ця задача витікає з напрямів розвитку методу неінвазивного введення ФП, оскільки описані технології доставки активної речовини є більш ефективнішими та безпечнішими в порівнянні з аналогом – інвазивних ін'єкцій.



### 3.2. Розробка методики проведення експерименту

Поставлена задача дослідження вирішувалась шляхом встановлення закономірності глибини і швидкості проникнення ФП в біологічну тканину в залежності від параметрів та форми ультразвукових коливань, а також дослідження впливу зміни імпедансу біологічного об'єкту від дії на нього ультразвукових коливань.

Для практичного обґрунтування ефективності дії УЗ при ультрафонофорезі було проведено дослідження із серією вимірів на біологічній тканині з використанням фармакологічних препаратів різного структурно-молекулярного стану, розміру, кольору (розчини йоду (I), брильянтовий зелений ( $C_{27}H_{34}N_2O_4S$ ), перманганату калію ( $KMnO_4$ )) з використанням експериментальної установки, структурна схема якої наведена на рис.3.1 та рис.3.2.



Рисунок 3.1 - Структурна схема експериментальної установки визначення глибини проникнення ФП від параметрів УЗ [14]

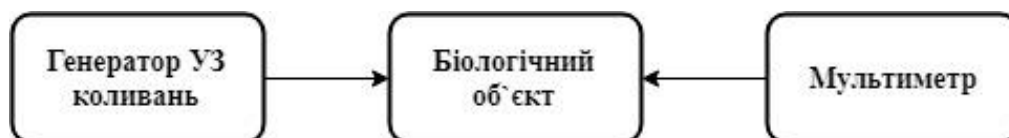


Рисунок 3.2 - Структурна схема експериментальної установки визначення впливу дії УЗ на електропровідність біологічної тканини [13]

В якості генератора УЗ коливань використовувались: апарат ультразвукової терапії «УЗТ-1.01Ф» (частота УЗ коливань – 880 кГц, тривалість

імпульсів 1-10 мс) з можливістю роботи при неперервному(синусоїдальному) та в імпульсному режимах з регулюванням інтенсивності та часу дії на біологічний об'єкт (БО) та апарат для фізіотерапії комбінований «МІТ-11» (частота УЗ коливань – 44 кГц) з можливістю роботи при неперервному та в імпульсному режимах.

В якості досліджуваного зразка біологічної тканини була обрана свіжа жирова тканина свині. З метою максимального наближення стану даного біологічного зразка до стану живої біотканини - протягом 30 хвилин, зразки оброблялися в розчині NaCl 0,9% (фізіологічний розчин).

Перший експеримент, структурна схема якого наведена на рис.3.1, проводився наступним чином: після підготовки БО до експерименту на нього наноситься по 1 краплі препаратів. Далі задаються відповідні параметри (інтенсивність, форма сигналу, час впливу) на генераторі ультразвукових коливань та відбувається озвучування біологічного об'єкту. Після дії ультразвукового випромінювача на БО виконується відповідні зрізи, та за допомогою вимірювального інструменту (прецизійного штангельциркуля) вимірюються розміри плями препарату та глибина їх проникнення.

Другий експеримент, структурна схема якого наведена на рис.3.2, проводиться наступним чином: до БО під'єднуються електроди, які з'єднують БО та мультиметр. Далі задаються відповідні параметри (інтенсивність, форма сигналу, час впливу) на генераторі ультразвукових коливань та відбувається озвучування біологічного об'єкту. Після дії ультразвукового випромінювача на БО на мультиметрі відображаються значення електропровідності, записуємо їх для подальшої обробки.

Загальна експериментальна установка зображена на рис.3.3.



Рисунок 3.3- Експериментальна установка [14]

*1 – УЗ генератор «УЗТ-1.01-Ф»; 2- комбінований фізіотерапевтичний апарат «МІТ-11»; 3 – контактний гель; 4 – фармацевтичний препарат; 5 – біологічний об'єкт*

### **3.3. Результати дослідження залежності глибини проникнення фармацевтичних препаратів у біологічну тканину від параметрів ультразвуку**

На першому етапі експерименту було досліджено залежність глибини проникнення фармацевтичної речовини від інтенсивності УЗ при часі дії 5хв та 10хв вплив здійснювали за допомогою апарату ультразвукової терапії УЗТ-1.01-Ф, на інтенсивностях 0,2; 0,4; 0,7; 1,0 Вт/см<sup>2</sup>; та без впливу УЗ коливань. В ході виконання даного експерименту були отримані наступні результати та висновки:

1) підвищення інтенсивності УЗ коливань в терапевтичному діапазоні (до 1,0 Вт/см<sup>2</sup>) веде до збільшення проникності фармацевтичного препарату в біологічну тканину (табл.3.1, табл.3.2);

Таблиця 3.1

**Залежність глибини проникнення введеної речовини  
від інтенсивності ультразвуку (при  $t=5\text{хв}$ )**

Інтенсивність УЗ, Вт/см <sup>2</sup>	Глибина введеної речовини, мм		
	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	I	KMnO <sub>4</sub>
0	0,2	0,2	0,15
0,2	1	0,75	0,5
0,4	1,3	0,8	0,6
0,7	1,8	0,8	1
1,0	2	1	1,2

Таблиця 3.2

**Залежність глибини проникнення введеної речовини  
від інтенсивності ультразвуку (при  $t=10\text{хв}$ )**

Інтенсивність УЗ, Вт/см <sup>2</sup>	Глибина введеної речовини, мм		
	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	I	KMnO <sub>4</sub>
0	0,2	0,2	0,15
0,2	1	0,8	0,6
0,4	1,4	0,8	0,8
0,7	1,9	1,1	1,2
1,0	2,2	1,2	1,2

2) зменшення частоти УЗ коливань супроводжується підвищенням його форетичної активності і введенням в організм більшої кількості фармацевтичного препарату (рис.3.4, рис.3.5);

3) кількість введеного УЗ в біологічну тканину фармацевтичного препарату збільшується з підвищенням його концентрації в контактному середовищі;

4) лабільною (рухливою) методикою озвучування біологічної тканини, як правило, проникає при ультрафонофорезі на 25-30% ФП більше, чим при стабільній (нерухомій) методиці проведення процедури;

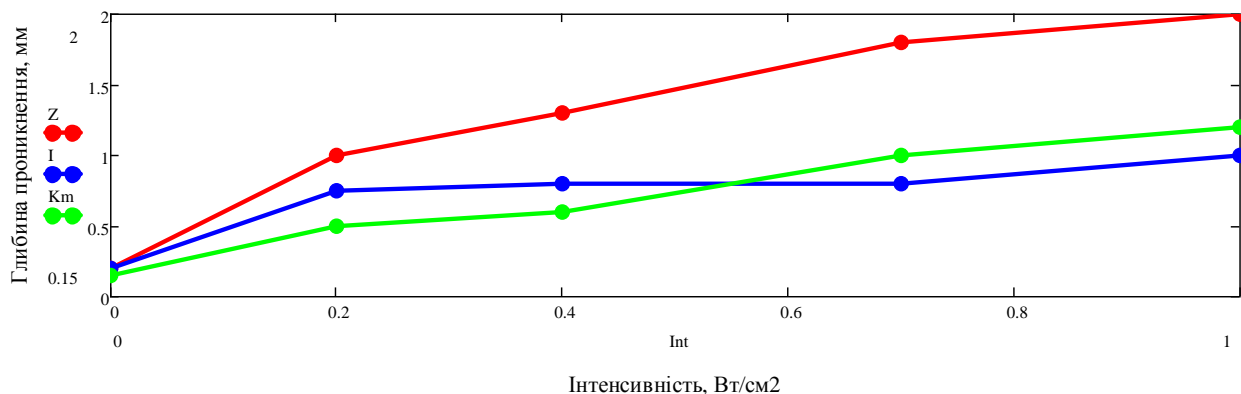


Рисунок 3.4 - Залежність глибини проникнення ФР

від інтенсивності УЗ при  $t=5\text{хв}$

де крива *Z* - брильянтова зелень, крива *I* - розчини йоду, крива *Km* - перманганат калію

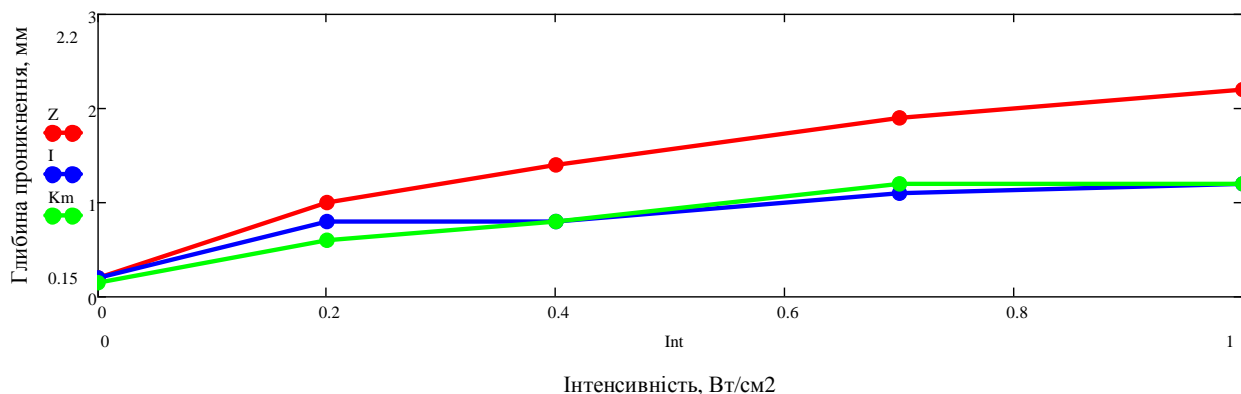


Рисунок 3.5 - Залежність глибини проникнення ФР

від інтенсивності УЗ при  $t=10\text{хв}$

де крива *Z* - брильянтова зелень, крива *I* - розчини йоду, крива *Km* - перманганат калію

На другому етапі експерименту було досліджено залежність глибини проникнення введеної ФР від тривалості дії УЗ вплив здійснювали за допомогою комбінованого фізіотерапевтичного апарату «МІТ-11».

5) із збільшенням тривалості процедури майже по експоненціальному закону зростанню (рис.3.6) збільшується глибина проникнення в організм ФР при фонофорезі. Результати наведені в табл.3.3.

Таблиця 3.3

### Залежність глибини проникнення введеної речовини від тривалості дії УЗ

Тривалість фонофореза, хв	Глибина введеної речовини, мм		
	$C_{27}H_{34}N_2O_4S$	I	$KMnO_4$
1	0,2	0,15	0,2
3	0,5	0,4	0,5
5	1,0	0,5	0,8
8	1,5	1	1
10	3,0	1,5	1,5

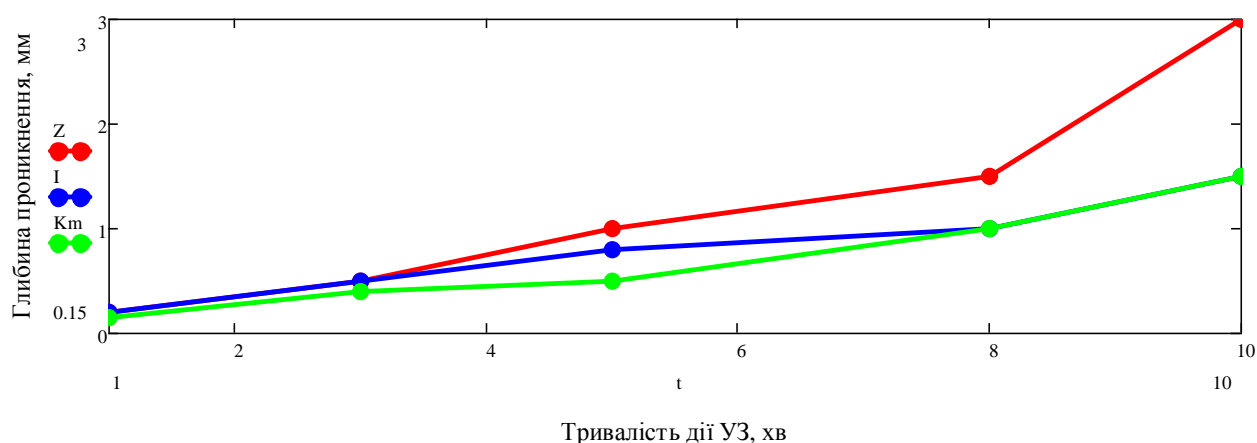


Рисунок 3.6 - Залежність глибини проникнення ФР від тривалості дії УЗ  
де крива  $Z$  - брильянтова зелень, крива  $I$  - розчини йоду, крива  $Km$  -  
перманганат калію

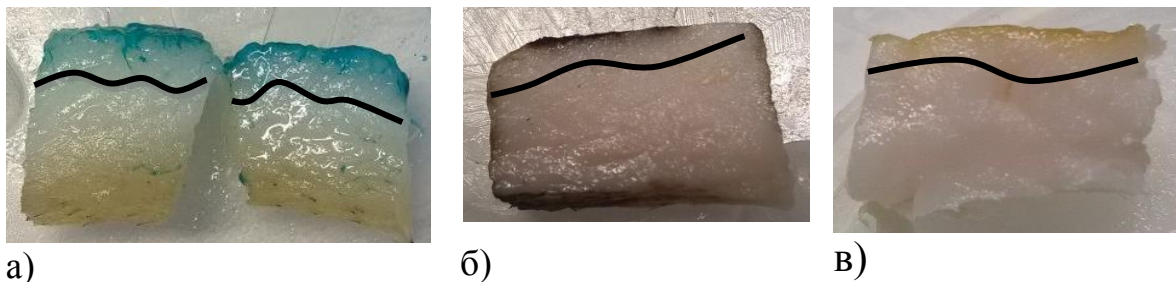
Також, можемо зазначити що при використанні для фонофореза неперервного УЗ коливання забезпечується введення в організм більшої кількості ФР, чим при озвучуванні контактної середовища з препаратом в імпульсному режимі (табл.3.4).

Таблиця 3.4

**Залежність глибини проникнення ФР від режиму генерації УЗ**

Режим генерації УЗ	Глибина введеної речовини, мм		
	$C_{27}H_{34}N_2O_4S$	I	$KMnO_4$
Неперервний	2,2	1,2	1,2
Імпульсний (10мс)	1,8	1,0	0,8

Наглядні результати експериментів можемо спостерігати на рис.3.7, де зображені контрольні та озвучені зразки біологічного об'єкту.



а)

б)

в)

Рисунок 3.7 - Контрольні зразки біологічного об'єкту,

а) - *брильянтова зелень*, глибина проникнення 3,0 мм, б) -*перманганат калію*, глибина проникнення 0,8мм в) - *розчини йоду*,

глибина проникнення 1,2 мм

**3.4. Результати дослідження зміни електричного опору при дії ультразвуку на біологічну тканину**

Під час експерименту з визначенням електричного опору БО було проведено серію з п'яти дослідів по три виміру кожного [13].

*Перша фаза експерименту:* БО був у натуральному середовищі (без занурення в розчин NaCl), без впливу на нього УЗ.

*Друга фаза експерименту:* БО перед вимірами був занурений на 15хв у розчин NaCl 0,9%, без впливу на нього УЗ.

*Третя фаза експерименту:* БО перед вимірами був занурений на 15хв у розчин NaCl 0,9%, та на який здійснювали вплив УЗ з інтенсивністю 0,2 Вт/см<sup>2</sup>.

*Четверта фаза експерименту:* БО перед вимірами був занурений на 15хв у розчин NaCl 0,9%, та на який здійснювали вплив УЗ з інтенсивністю 0,7 Вт/см<sup>2</sup>.

*П'ята фаза експерименту:* БО перед вимірами був занурений на 15хв у розчин NaCl 0,9%, та на який здійснювали вплив УЗ з інтенсивністю 1,0 Вт/см<sup>2</sup>.

Результати експерименту визначення електричного опору БО при дії УЗ наведені в таблиці 3.5[13].

Таблиця 3.5

### Результати експерименту визначення електроопору БО

Експериментальна складова			№ виміру			Середні значення кожної фази експерименту, кОм
Біологічний об'єкт		Інтенсив ність УЗ, Вт/см <sup>2</sup>	1	2	3	
в натуральному у вигляді	попередньо занурений в розчині 0,9% NaCl		Результат виміру, кОм			
+		-	92	89	93	91,33
-	+	-	66	70	67	67,66
-	+	0.2	55	51	56	54
-	+	0.7	38	45	34	39
-	+	1	40	27	36	34,33

Аналізуючи результати будуємо криву залежності імпедансу БО (рис.3.8).

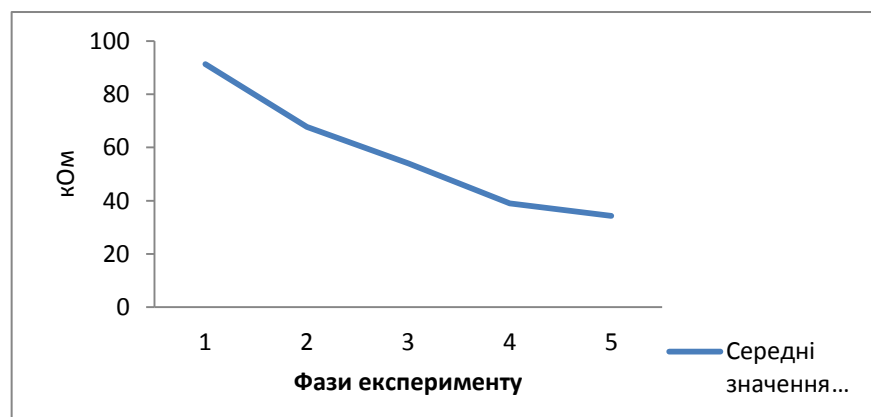


Рисунок 3.8 - Графік зміни імпедансу від параметрів впливу УЗ та середовища БО



Проаналізувавши результати експерименту по впливу зміни імпедансу біологічного об'єкту від дії на нього ультразвукових коливань приходимо до висновку, що розчин NaCl, в який занурювали БО задля утворення середовище ближчого до натурального, суттєво впливає на зміну показника рН, який в свою чергу впливає на зміну імпедансу та проникності в цілому. Вплив ультразвукових коливань показав динаміку і закономірність, чим з більшою інтенсивністю впливаємо на БО, тим імпеданс зменшується.

### **3.5. Розробка способу виміру електропровідності біологічних тканин**

На основі експериментальних досліджень, при яких було доведено ефективність застосування УЗ, запропоновано спосіб виміру електропровідності біологічних тканин.

Метою запропонованого способу є розширення функціональних можливостей відомого метода виміру електропровідності біологічних тканин, який застосовується при медико-біологічній діагностиці, а також може бути використаний для експрес-аналізу оцінки фізіологічного стану біологічних тканин [25].

Пропонується розширення функціональних можливостей за рахунок оцінки ефективності дії ультразвуку на фізіологічний стан біологічної тканини та підвищення точності виміру електропровідності біологічних тканин в зоні дії акустичних коливань. Мета досягається шляхом використання значень серії вимірів електропровідності та її дисперсії як при дії на біологічну тканину ультразвуком терапевтичних інтенсивностей, так і без впливу ультразвуку, а по їх відмінностях визначають ефективність дії ультразвуку.

Дисперсія електропровідності - міра відхилення вимірюваних значень електропровідності від центру розподілу. Визначається вона за формулою (3.4) без урахування дії ультразвукових коливань та (3.5) з урахуванням дії УЗ [25]:

$$D_1 = S_1^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N_1 - 1} \quad (3.4)$$

де  $S_1$  – середньоквадратичне відхилення виміряних значень електропровідності;  $N_1$  – кількість дослідів;  $X_i$  – значення досліджуваного параметра виміряних значень електропровідності;  $\bar{X}$  – середнє арифметичне виміряних значень електропровідності.

$$D_2 = S_2^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_{i2} - \bar{X}_2)^2}{N_2 - 1} \quad (3.5)$$

де  $S_2$  – середньоквадратичне відхилення виміряних значень електропровідності під час дії ультразвуку;  $N_2$  – кількість дослідів під час дії ультразвуку;  $X_{i2}$  – значення досліджуваного параметру виміряних значень електропровідності під час дії ультразвуку;  $\bar{X}_2$  – середнє арифметичне виміряних значень електропровідності під час дії ультразвуку.

По значені різниць дисперсій електропровідності (3.6) оцінюють ефективність дії УЗ на біологічну тканину[25]:

$$\Delta D = D_1 - D_2 \quad (3.6)$$

Структурна схема (рис.3.9) запропонованого способу працює наступним чином: електричний сигнал генератора імпульсів 1, подається на формувач сигналу 2, де формується імпульсний струм з комбінованими електродами, який підсилюється та стабілізується. Після чого струм подається на вимірювальний пристрій 3, який містить досліджувану біологічну тканину, де проходить замір значення параметрів струму, далі перемінний сигнал підсилюється підсилювачем 4 та подається на вольтметр 5, з якого знімається значення електричного опору та напруги, після чого подається на

універсальний осцилограф 6, з якого знімається значення амплітуди сигналу та фіксується його форма. Наступні заміри виконуються при включеній дії випромінювача ультразвуку 7.

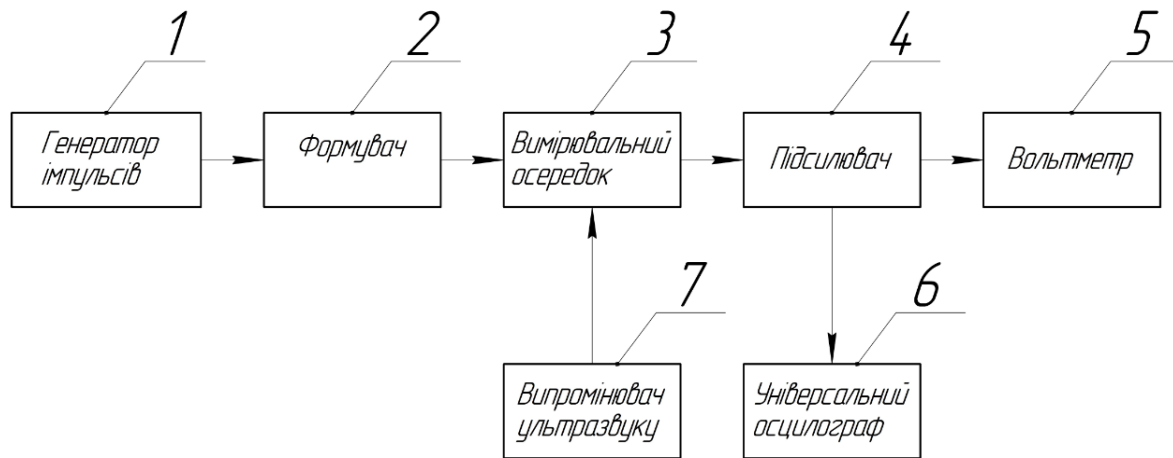


Рисунок 3.9 - Блок-схема установки запропонованого способу [25]

1 – генератор сигналів; 2 - формувач сигналу з комбінованими електродами; 3 - вимірний пристрій – осередок для біологічної структури; 4 - підсилювач, 5 – вольтметр; 6 – універсальний осцилограф  
7 - випромінювач ультразвуку.

На основі отриманих значень електричного опору  $R$ , довжини  $l$  та площі поперечного перерізу зразка  $S$ , обчислюється значення електричної провідності  $g$  за формулою (3.7) без впливу ультразвуку та (3.8) з урахуванням впливу УЗ [25]:

$$g_1 = \frac{l}{R \cdot S} \quad (3.7)$$

де  $l$  – довжина зразка,  $S$  – площа поперечного перерізу досліджуваного зразка,  $R$  - електроопір біологічної тканини

$$g_2 = \frac{l}{R \cdot S} \quad (3.8)$$

По значені різниць електропровідності  $\Delta g$  (3.9) оцінюють ефективність дії УЗ на біологічну тканину[25]:

$$\Delta g = g_1 - g_2 \quad (3.9)$$

Запропонований спосіб дозволяє суттєво розширити функціональні можливості за рахунок оцінки ефективності дії ультразвуку на фізіологічний стан біологічної тканини та підвищити точність виміру електропровідності біологічних тканин в зоні дії акустичних коливань.

### Висновки до розділу 3

Метод фонофорезу слід розглядати не лише як засіб доставки фармакологічних речовин в організм, а і як фізико-фармакологічний метод лікування та профілактики хвороб, в якому важливу роль відіграє ультразвук як діючий лікувальний фактор.

Порівнюючи отримані результати з результатами авторів інших досліджень, які здійснювали вплив як УЗ так і іншими фізичними впливами, то можемо спостерігати певні залежності в отриманих результатах, що в свою чергу доводить, що результати відповідають дійсності. Встановлено, що глибина проникнення для різних груп ФП залежить від інтенсивності ультразвуку і змінюється від 0.8 мм для 5% розчину перманганата калію до 2,2 мм для 5% розчину бриліантової зелені.

Отриманні результати будуть в подальшому використанні для вдосконалення математичної моделі та створення алгоритму, який зможе прогнозувати напрям та швидкість проходження конкретного типу фармацевтичних речовин при дії УЗ певної інтенсивності, форми та часу на задану глибину в відповідній кількості, що в майбутньому може бути використана для створення універсального адаптивного фізіотерапевтичного апарату.

## РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА СТАРТАП-ПРОЕКТУ «СПОСІБ ВИМІРУ І ОЦІНКИ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН»

### 4.1. Опис ідеї проекту технології

Розглянувши сучасні актуальні методики медико-біологічної діагностики аналізу оцінки фізіологічного стану біологічних тканин та методи введення фармацевтичних препаратів в організм, можна помітити, що при діагностиці фізіологічного стану біологічних тканин застосовуються недостатньо функціональні моделі виміру, що не дозволяють охоплювати весь спектр параметрів досліджуваного об'єкту, а по-друге малу увагу приділяють неінвазивним методам введення препаратів, які з мінімальними ризиками б доставляли лікувальні субстрати в організм пацієнти з ефективністю не гіршою чим при ін'єкції шприцом.

Цілісне уявлення про зміст ідеї та можливі базові потенційні ринки, в межах яких потрібно шукати групи потенційних клієнтів описано в табл.4.1 [28].

Таблиця 4.1.

Опис ідеї стартап-проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
Пропонується нова методика визначення електропровідності біологічних тканин, на основі результатів експериментальних досліджень про вплив ультразвуку на біологічну тканину	Біоінженерія	Доступність, точність та можливість аналізу показників вимірювання, універсальність, можливість модифікацій.
	Косметологія	Висока ефективність лікувального ефекту, доступність, простота застосування.
	Фізіотерапія	Високий терапевтичний та лікувальний потенціал при доставці фармацевтичних препаратів при трансдермальному введенні в організм.

Основна відмінність даної методики полягає у можливості одночасного дослідження та порівняння декількох параметрів біологічної тканини, доступності та взаємозамінності необхідного обладнання для проведення

досліджень, можливості комплексної або окремої (по одиничної) зміни параметрів, форми та напрямку дії впливаючого сигналу, а встановлена аналітична залежність дає змогу спрогнозувати значення електричної провідності для всієї області частот.

Проведемо аналіз потенційних техніко-економічних переваг ідеї порівняно із пропозиціями конкурентів (табл.4.2) [28].

Таблиця 4.2.

Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проекту

№	Технічно-економічні характеристики ідеї	Товари/концепції конкурентів			W	N	S
		Мій проект	Конкурент 1	Конкурент 2			
1	Вид сигналу	Ультразвук	Постійний струм	Імпульсний/постійний струм	-	+	-
2	Вимоги до досліджуваного об'єкта	Постійна площа поперечного перерізу	Правильна геометрична форма та постійна площа поперечного перерізу	Плоска поверхня, з розмірами, які залежать від вимірювальної установки	+	-	-
3	Простота реалізації	Проста	Проста	Складна	+	-	-
4	Мобільність	Може бути мобільною	Може бути мобільною	Є обмеження	+	-	-
5	Достовірність результатів	Залежить від дотримання умов дослідження	Необхідно враховувати систематичну похибку	Залежить від дотримання умов дослідження	+	-	-
6	Інвазивність	Неінвазивна	Неінвазивна	Неінвазивна	-	+	-
7	Вартість ремонту	Визначається типом устаткування	Визначається типом устаткування	Визначається типом устаткування	-	+	-
8	Тривалість процедури	Середній час впливу, малий час підготовки	Малий час впливу, малий час підготовки	Малий час впливу, середній час підготовки	-	-	+

Виходячи з наведеного переліку слабких, сильних та нейтральних характеристик і властивостей ідеї потенційного товару можна дійти до висновку про конкурентоспроможність запропонованого методу.

#### 4.2. Технологічний аудит ідеї проекту

В межах даного підрозділу необхідно провести аудит технології, за допомогою якої можна реалізувати ідею проекту (табл. 4.3) [28].

Таблиця 4.3.

Технологічна здійсненність ідеї проекту

№	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1	Дослідження залежності глибини проникнення від параметрів УЗ	Лабораторна установка	Лабораторна установка розроблена	Доступно
2	Встановлення аналітичної залежності	Методи математичного аналізу, статистики	Розроблена методика обрахунку та аналізу	Методика описана в літературі
3	Загальна доступність методики виміру електропровідності та глибини проникнення	Лабораторна установка	Розроблена	Доступна
4	Розробка приладу, на основі проведених досліджень	Технологія 3D моделювання та друку, механічна обробка, електричний монтаж елементів	Технологія розроблена	Відносно доступні

Згідно з наведеними даними можна зробити висновок, що можливість технологічної реалізації даного проекту досить висока, оскільки технології, що використовуються при розробці продукту відносно доступні. Проте варто враховувати, що розроблена установка є експериментальною і при впровадженні її в якості приладу буде потребувати певних доопрацювань.

#### 4.3. Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту

Визначення ринкових можливостей, які можна використати під час ринкового впровадження проекту, та ринкових загроз, які можуть перешкодити реалізації проекту, дозволяє спланувати напрями розвитку проекту із



урахуванням стану ринкового середовища, потреб потенційних клієнтів та пропозицій проектів-конкурентів.

Спочатку проводиться аналіз попиту: наявність попиту, обсяг, динаміка розвитку ринку (табл. 4.4) [28].

Таблиця 4.4.

Попередня характеристика потенційного ринку стартап-проекту

№	Показники стану ринку	Характеристика
1	Кількість головних гравців, од.	4 ТОВ «Мединтех» (Київ), «Tredex» (Харків); «Міда» (Київ); «Ютас» (Київ)
2	Загальний обсяг продаж, грн.	615 000 (згідно [29])
3	Динаміка ринку	Стагнує (згідно [29])
4	Наявність обмежень для входу	Якісна апробація результатів.
5	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Дозвіл на медичні дослідження. Додаткові випробування (клінічні/доклінічні). Вимоги щодо безпечності та нешкідливості
6	Середня норма рентабельності в галузі, %	55 (згідно [29])

За результатами аналізу даної таблиці можна зробити висновок, що вітчизняний ринок медичної апаратури за попереднім оцінюванням, за умови наявності сертифікованого дозволу на впровадження медичних досліджень, є привабливим для входження: високий попит споживачів на продукцію вітчизняного виробництва (в зв'язку з її доступністю); відносна відсутність обмежень для входу; середня норма рентабельності більша ніж банківський відсоток.

Надалі визначаються потенційні групи клієнтів, їх характеристики, та формується орієнтовний перелік вимог до товару для кожної групи (табл. 4.5).

Після визначення потенційних груп клієнтів проводиться аналіз ринкового середовища: складаються таблиці факторів, що сприяють ринковому впровадженню проекту, та факторів, що йому перешкоджають (табл. №№ 4.6-4.7). Фактори в таблиці подавати в порядку зменшення значущості [28].

Таблиця 4.5.

## Характеристика потенційних клієнтів стартап-проекту

№	Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія	Відмінності у поведінці різних потенційних цільових груп клієнтів	Вимоги споживачів до товару
1	Забезпечує високу точність виміру основних параметрів	1.Особи зацікавленні у біофізичних дослідженнях; 2.лікувально-профілактичні, медичні установи; 3.реабілітаційні центри; медичні лабораторії; 4.науково-дослідні установи.	Основні критерії, що впливають на поведінку потенційних клієнтів: 1.Якість продукту; 2.Наявність необхідної дозвільної документації (відповідність стандартам, сертифікати відповідності (якості), тощо); 3.Доступність; 4.Точність; 5.Легкість у використанні; 6.Особливості лікувального впливу; 7.Рівень реклами; 8.Рентабельність.	1.Високий показник «ціна/якість». 2.Гарантійні зобов'язання. 3.Належний рівень сервісу
2	Дає можливість аналізу отриманих результатів			
3	Гнучкість методики	1.Лікувально-профілактичні, медичні установи; 2.реабілітаційні центри; 3.медичні лабораторії; 4.науково-дослідні установи.	1.Доступність; 2.Точність; 3.Легкість у використанні; 4.Рівень реклами; 5.Особливості лікувального впливу; 6.Рентабельність.	1.Випробувана продукція (клінічні/доклінічні дослідження) 2.Високий рівень сервісу
4	Доступність кожному пацієнту	1.Індивідуальні споживачі.	1.Швидкість отримання результатів; 2.Особливості експлуатації; 3.Особливості лікувального впливу; 4.Рівень реклами.	1.Зпатентована методика; 2.Доказова база; 3.Компанія з відомим ім'ям
5	Розробка приладу, на основі проведених досліджень	1.Лікувально-профілактичні, медичні установи; 2.реабілітаційні центри; 3.медичні лабораторії; 4.науково-дослідні установи.	1.Особливості лікувального впливу; 2.Особливості експлуатації;	1.Зпатентована конструкція; 2.Належний рівень технічного обслуговування;

Проаналізувавши основні вимоги цільової аудиторії приладу можна дійти до висновку, що основною аудиторією виступають медичні та науково-дослідні установи, оскільки основні переваги приладу над конкурентами будуть помітні скоріше при проведенні дослідних робіт ніж при індивідуальному використанні, незважаючи, що конструкція значно безпечніша за аналоги .

Таблиця 4.6.

## Фактори загроз

№	Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1	Нові фірми конкуренти	Збільшення конкурентоздатної продукції на ринку	Вдосконалення товару; маркетингова діяльність.
2	Зниження попиту на продукцію	Неактуальність товару	Маркетингова діяльність, зниження ціни товару.
3	Нові технології	Застарілість товару	Кардинальні зміни у технології виготовленні, що призведуть до модернізації
4	Достовірність результатів	Не точність результатів	Удосконалення методики, перехід на нову
5	Технічне обслуговування	Наявність не уніфікованих елементів	Використання уніфікованих елементів

Таблиця 4.7.

## Фактори можливостей

№	Фактор	Зміст можливості	Можлива реакція компанії
1	Високий попит на продукцію	Доцільно збільшити виробництво товару та товарообіг	Збільшення одиниць товару, впровадження модифікацій товару.
2	Відсутність аналогів на ринку	Можливість монополії в даному сегменту ринку	Підвищення ціни товару.
3	Потреба в доступній методиці	Актуальна розробка з низькою собівартістю	Залучення іноземних інвестицій.
4	Зростання рівня доходів населення	Збільшення кількості продажів, підвищення ціни	Збільшення одиниць товару, підвищення ціни.
5	Впровадження нових технологій	Якісне покращення основних параметрів продукту	Підвищення попиту та ціни

Проаналізувавши фактори загроз (табл.4.6) можна дійти до висновку, що найбільшу небезпеку представляють можливість появи нових фірм конкурентів та поява нових технологій в галузі. Поява принципово нового способу, що використовує аналогічну методику вірогідно сильно знизить попит на запропоновану методику.

Виходячи з даних наведених в таблиці 4.7 найперспективнішим є фактор відсутності аналогів на ринку з якого витікає можливість монополії в даному сегменті ринку і як результат можливість підвищення ціни без затрат на вдосконалення методики та маркетингову діяльність. Хоча вірогідність реалізації даного фактору досить низька у зв'язку з досить швидким розвитком технологій на ринку медичного обладнання.

Надалі проводиться аналіз пропозиції: визначаються загальні риси конкуренції на ринку (табл. 4.8) [28].

Таблиця 4.8.

#### Ступеневий аналіз конкуренції на ринку

<b>Конкуренція</b>	<b>В чому проявляється</b>	<b>Вплив на діяльність підприємства</b>
<i>Чиста</i>	Окремі покупці та продавці не можуть впливати на ціну.	Концентрація діяльності підприємства на якість товару.
<i>Національна</i>	Між компаніями всередині країни.	Варіація об'ємів виробництва, співпраця з мережами медичних закладів.
<i>Внутрішньогалузева</i>	Конкурентна боротьба між підприємствами в межах однієї галузі.	Формування ринкової вартості товару.
<i>Товарно-видова</i>	Конкуренція між товарами одного виду.	Унікальність кожного об'єкту; створення модифікацій з розширеним функціоналом.
<i>Нецінова</i>	Вдосконалення якості продукції та умов її продажу.	Зміни у виробництві; додаткові витрати, підвищення рівня довіри клієнтів.
<i>Марочна</i>	Конкурентні компанії пропонують подібний продукт.	Зниження цін на товар; концентрація діяльності на якісній зміні продукту. Створення власної торгової марки.

За результатами аналізу можна зробити висновок, що запропонований спосіб демонструє високу конкурентоспроможність. Найбільш небезпечними бачаться товарно-видова та нецінова конкуренція. Оскільки товари аналоги

дешевші за запропонований, а фірми, що їх виготовляють з урахуванням довгого перебування на ринку мають досить високий рівень довіри клієнтів.

Після аналізу конкуренції проводиться більш детальний аналіз умов конкуренції в галузі (за моделлю 5 сил М. Портера, рис.4.1-4.2) (табл. 4.9) [28].

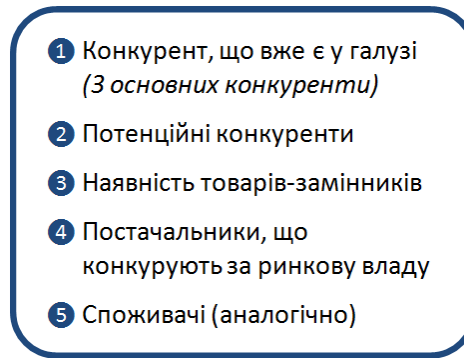


Рисунок 4.1 – Складові моделі 5 сил М. Портера [28]

На основі аналізу складових моделі 5 сил М. Портера розробляється перелік факторів конкурентоспроможності для певного ринку.

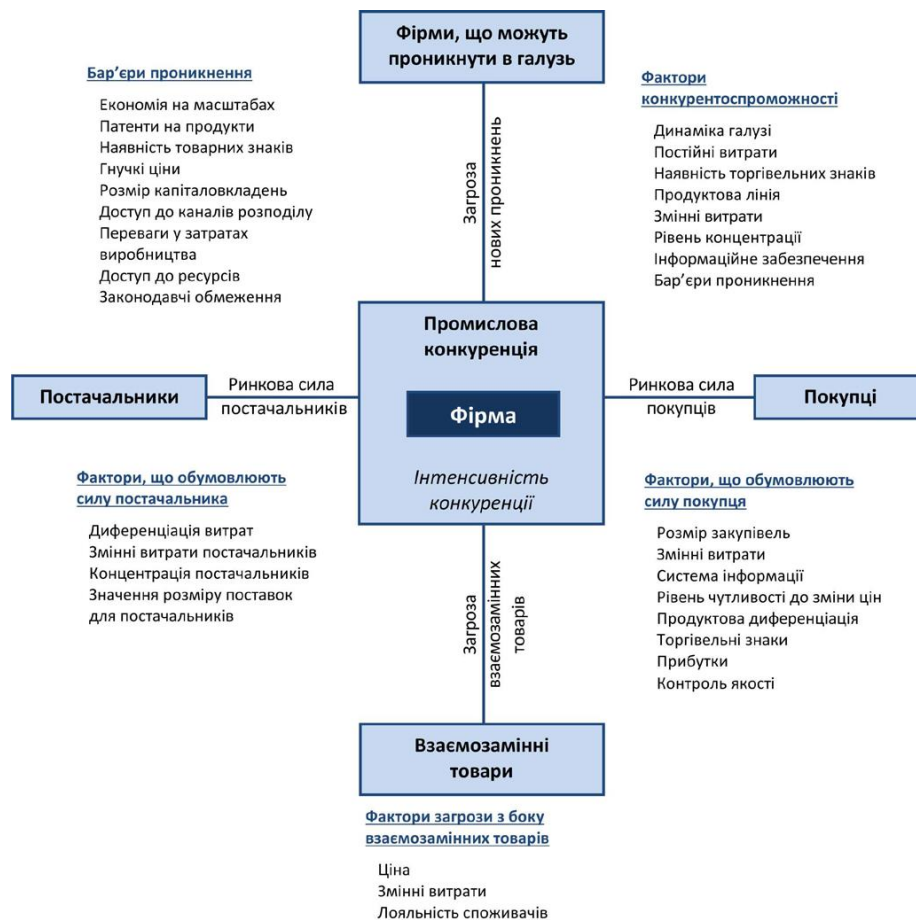


Рисунок 4.2 – Модель 5 сил М. Портера для аналізу конкуренції [28]

Таблиця 4.9.

## Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером

	<b>Прямі конкуренти в галузі</b>	<b>Потенційні конкуренти</b>	<b>Постачальники</b>	<b>Клієнти</b>	<b>Товари-замінники</b>
<b>Складові аналізу</b>	Інститут прикладних проблем фізики та біофізики НАН України; НМЦ «Мединтех»	Патенти на продукти; Гнучкі ціни; Законодавчі обмеження; Розміри капіталовкладень; Доступ до інформаційних ресурсів.	Диференціація витрат; Змінні витрати постачальників; Обсяги поставок; Концентрація постачальників	Обсяг закупівель; Контроль якості; Змінні витрати; Система інформації; Прибутки;	Ціна; Змінні витрати; Лояльність споживачів
<b>Висновок</b>	Низька інтенсивність	можливість входу в ринок. потенційні конкуренти. строк виходу на ринок орієнтовно один рік.	Вартість товару постачальника, умови поставки.	Умови експлуатації та якість продукції	Без обмежень

Проаналізувавши дані, можна зробити висновок, що в даного проекту є всі можливості роботи на ринку, враховуючи низьку інтенсивність конкуренції. Також проект повинен якісно відрізнятися від проектів-конкурентів (забезпечувати точність виміру з можливістю аналізу, бути мобільним та доступним споживачам, забезпечувати комплексний підхід).

На основі аналізу конкуренції, проведеного (табл. 4.9), а також із урахуванням характеристик ідеї проекту (табл. 4.2), вимог споживачів до товару (табл. 4.5) та факторів маркетингового середовища (табл. № 4.6-4.7) визначається та обґрунтовується перелік факторів конкурентоспроможності. Аналіз оформлюється за табл. 4.10 [28].

Таблиця 4.10.

## Обґрунтування факторів конкурентоспроможності

№	Фактор конкурентоспроможності	Обґрунтування (наведення чинників, що роблять фактор для порівняння конкурентних проектів значущим)
1	<i>Висока точність отриманих результатів</i>	Висока достовірність отриманих результатів, яка підтверджується якісними математичними розрахунками.
2	<i>Можливість аналізу результатів</i>	Дає можливість аналізувати отримані результати за допомогою комп'ютерного ПЗ, що дає можливість порівнювати значення отримані при різних умовах, різними дослідниками.
3	<i>Комплексний підхід</i>	Забезпечує можливість вимірювати декілька параметрів одночасно.
4	<i>Доступність пацієнтам</i>	Дає можливість використовувати індивідуальним споживачам.
5	<i>Простота реалізації</i>	Забезпечується використанням існуючих методів діагностики та лікування.
6	<i>Мобільність</i>	Може використовуватися амбулаторно та в персональних цілях.
7	<i>Технічне обслуговування</i>	Величина значення напрацювання на відмову вище середньої для даного класу обладнання.

За визначеними факторами конкурентоспроможності (табл. 4.10) проводиться аналіз сильних та слабких сторін стартап-проекту (табл. 4.11) [28].

Таблиця 4.11.

Порівняльний аналіз сильних та слабких сторін  
«Спосіб визначення електропровідності біологічних тканин»

№	Фактор конкурентоспроможності	Бали 1-20	Рейтинг товарів конкурентів у порівнянні з ТОВ НМЦ «Медінтех»						
			-3	-2	-1	0	1	2	3
1	<i>Висока точність отриманих результатів</i>	15					+		
2	<i>Можливість аналізу результатів</i>	15					+		
3	<i>Комплексний підхід</i>	10				+			
4	<i>Доступність пацієнтам</i>	12				+			
5	<i>Простота реалізації</i>	18						+	
6	<i>Мобільність</i>	17						+	
7	<i>Технічне обслуговування</i>	15					+		

За даними таблиць 4.10 та 4.11 можна зробити висновок, що даний проект має достатню кількість сильних сторін і є конкурентоспроможним.

Фінальним етапом ринкового аналізу можливостей впровадження проекту є складання SWOT-аналізу (матриці аналізу сильних та слабких сторін, загроз та можливостей (табл. 4.12) [28].

Таблиця 4.12.

## SWOT- аналіз стартап-проекту

<p><b>Сильні сторони:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) інноваційний характер;</li> <li>2) запатентована методика;</li> <li>3) низька собівартість;</li> <li>4) мобільність;</li> <li>5) впровадження результатів (розробка приладу);</li> <li>6) висока точність та можливість аналізу отриманих результатів.</li> </ol>	<p><b>Слабкі сторони:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) початківець на ринку;</li> <li>2) можливість поломок;</li> <li>3) вузька спеціалізованість;</li> <li>4) відсутність клінічних/доклінічних випробувань;</li> <li>5) не досконалість методики;</li> <li>6) необхідність використання стороннього ПЗ для розрахунку та аналізу.</li> </ol>
<p><b>Можливості:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) надовго закріпитись на ринку товарів;</li> <li>2) конкурентоспроможність;</li> <li>3) інвестування іноземних компаній;</li> <li>4) модифікація існуючих апаратів та створення нових;</li> <li>5) збільшення обсягів продажів.</li> </ol>	<p><b>Загрози:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) зниження доходів потенційних споживачів;</li> <li>2) розвиток новітніх технологій;</li> <li>3) дешевий імпорт;</li> <li>4) збільшення конкуренції на ринку медичної апаратури;</li> <li>5) зниження попиту на продукцію.</li> </ol>

На основі SWOT-аналізу розробляються альтернативи ринкової поведінки (перелік заходів) для виведення стартап-проекту на ринок та орієнтовний оптимальний час їх ринкової реалізації з огляду на потенційні проекти конкурентів, що можуть бути виведені на ринок (див. табл. 4.9, аналіз потенційних конкурентів).

Визначені альтернативи аналізуються з точки зору строків та ймовірності отримання ресурсів (табл. 4.13) [28].



Таблиця 4.13.

## Альтернативи ринкового впровадження стартап-проекту

№	Альтернатива (орієнтований комплекс заходів) ринкової поведінки	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
1	Залучення споживачів — робить ставку на рекламу і стимулювання кінцевих споживачів з метою створення стійкого попиту на товар.	Ймовірність висока, оскільки якщо дана альтернатива виявиться ефективною, споживачі запитуватимуть продукт у посередників, а ті в свою чергу – у виробника.	1 рік
2	Встановлення високої первинної ціни на новий товар, щоб поступово отримати максимальний прибуток з усіх сегментів ринку, готових заплатити високу ціну. Це забезпечує компанії менші обсяги продажу за більшого прибутку з кожного продажу.	Ймовірність мала, оскільки даний продукт є початківцем на ринку.	9 місяців
3	Встановлення низької ціни на новий товар з метою залучення більшої кількості покупців і завоювання великої частки ринку.	Ймовірність висока, оскільки даний проект має велику кількість переваг, є інноваційним, що в поєднанні з низькою ціною створить великий попит серед споживачів.	6 місяців

На основі аналізу, таблиці 4.13 можна зробити висновок: з зазначених альтернатив обираємо третю. Для даної альтернативи отримання ресурсів є найбільш надійним оскільки фірма новачок на ринку зменшення ціни найпростіший спосіб залучення більшої кількості покупців і швидкого збільшення частки на ринку.

#### 4.4. Розроблення ринкової стратегії проекту

Розроблення ринкової стратегії першим кроком передбачає визначення стратегії охоплення ринку: опис цільових груп потенційних споживачів (табл. 4.14) [28].

Таблиця 4.14.

## Вибір цільових груп потенційних споживачів

№	Опис профілю цільової групи потенційних клієнтів	Готовність споживачів сприйняти продукт	Орієнтований попит в межах цільової групи (сегменту)	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу в сегмент
1	Медичні установи усіх форм власності	Готові, за умови наявності доказової бази та дозвільних документів	40-50%	Низька інтенсивність	Наявні обмеження
2	Науково-дослідні установи, зацікавлені у біофізичних дослідженнях	Готові, за умови наявності доказової бази	30-35%	Висока інтенсивність	Наявні обмеження
3	Індивідуальні споживачі	Готові	20%	Низька інтенсивність	Без обмежень
<u>Які цільові групи було обрано: медичні та науково-дослідні установи.</u>					

За результатами аналізу потенційних груп споживачів попит може виникнути від медичних та науково-дослідних установ. Медичні установи будуть зацікавлені в підвищеній безпечності терапевтичного впливу, що гарантується високою швидкістю відгуку приладу. Для науково-дослідних установ найбільшу цікавість буде представляти точність та зручність обробки отриманих результатів.

Для роботи в обраних сегментах ринку необхідно сформувати базову стратегію розвитку (табл. 4.15) [28].

Таблиця 4.15.

## Визначення базової стратегії розвитку

№	Обрана альтернатива розвитку проекту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможні позиції відповідно до обраної альтернативи	Базова стратегія розвитку
1	Встановлення низької ціни на новий товар з метою залучення більшої кількості покупців і завоювання великої частки ринку.	Стратегія диференційованого маркетингу	1) Комплексний підхід; 2) Доступність пацієнтам; 3) Простота реалізації; 4) Мобільність;	Стратегія диференціації

В якості базової стратегії розвитку обрано стратегію диференціації з встановлення низької ціни на новий товар, оскільки для входження нового товару на ринок це най ефективніший спосіб залучення більшої кількості покупців і завоювання великої частки ринку.

Наступним кроком є вибір стратегії конкурентної поведінки (табл. 4.16).

Таблиця 4.16.

Визначення базової стратегії конкурентної поведінки

№	Чи є проект «першопрохідцем» на ринку?	Чи буде компанія шукати нових споживачів, аби забирати існуючих у конкурентів?	Чи буде компанія копіювати основні характеристики товару конкурентів?	Стратегія конкурентної поведінки
1	Так	Частково нові споживачі	Ні	Стратегія заняття конкурентної ніші

В якості конкурентної стратегії обрано стратегію заняття конкурентної ніші або стратегію фахівця, оскільки проект є «першопрохідцем» на ринку і займає досить специфічну нішу між медичними та науково-дослідними установами, що у купі з високими вимогами до точності та безпечності приладу в даному сегменті малопривабливою для конкурентів.

На основі вимог споживачів з обраних сегментів до постачальника (стартап-компанії) та до продукту (див. табл. 4.5), а також в залежності від обраної базової стратегії розвитку (табл. 4.15) та стратегії конкурентної поведінки (табл. 4.16) розробляється стратегія позиціонування (табл. 4.17), що полягає у формуванні ринкової позиції (комплексу асоціацій), за яким споживачі мають ідентифікувати торгівельну марку/проект [28].

Таблиця 4.17.

## Визначення стратегії позиціонування

№	Вимоги до товару цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Ключові конкурентоспроможні позиції	Вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту
1	Забезпечує високу точність виміру; можливість аналізу отриманих результатів; Гнучкість методики; Доступність	Стратегія диференціації	Комплексний підхід Доступність Простота реалізації Мобільність	За показниками якості; За сферою застосування; За різновидом товару;

Результатом виконання підрозділу є узгоджена система рішень щодо ринкової поведінки стартап-компанії, яка визначає напрями роботи стартап-компанії на ринку.

**4.5. Розроблення маркетингової програми стартап-проекту**

Першим кроком є формування маркетингової концепції товару, який отримає споживач. Для цього у табл. 4.18 потрібно підсумувати результати попереднього аналізу конкурентоспроможності товару [28].

Таблиця 4.18.

## Визначення ключових переваг концепції потенційного товару

№	Потреба	Вимога, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами (існуючі або такі, що потрібно створити)
1	Точність	Забезпечує високу точність виміру основних параметрів.	Точність вимірювання забезпечується використанням інноваційної цифрової апаратури.
2	Аналіз	Дає можливість аналізу отриманих результатів.	Якісний аналіз результатів забезпечується математичним аналізом та використанням комп'ютерного ПЗ.
3	Доступність	Доступність кожному пацієнту.	Простота реалізації та невисока вартість.
4	Мобільність	Зручна та мобільна конструкція.	Мобільність конструкції.
5	Захист від копіювання	Запатентована методика та пристрій.	Запатентована методика.

До продукції в даному сегменті ринку висувають п'ять основних вимог і проведення виміру за запропонованою методикою задовольняє їх усі. Невисока вартість обумовлена стратегією конкурентної поведінки фірми. Мобільність приладу не поступається аналогам за рахунок невеликих габаритів. Методика захищена від копіювання патентом.

Надалі розробляється трирівнева маркетингова модель товару (табл.4.19) [28].

Таблиця 4.19.

## Опис трьох рівнів моделі товару

Рівні товару	Сутність та складові		
I. Товар за задумом	Спосіб (метод) дослідження електропровідності біологічних тканин, яка забезпечує високу точність отриманих результатів, з можливістю аналізу. Розробка комплексного фізіотерапевтичного випромінювача, на основі проведених досліджень.		
II. Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики	М/Нм	Вр/Тх /Тл/Е/Ор
	Економічні	Вартість обслуговування	Відносно невисока
	Технічні	Вид сигналу	Ультразвукові коливання
	Надійності	Строк безвідмовної праці	36 місяця
	Технологічні	Трудомісткість виготовлення	Проста реалізація проекту
	Ергономічні	Зручність управління	Зручне
	Транспортабельні	Мобільність	Мобільне устаткування
	Якість	Патент на корисну модель, технічний регламент щодо медичних виробів.	
	Марка	КПП ім. І. Сікорського. Методика дослідження електропровідності біологічних тканин.	
III. Товар із підкресленням	До продажу: можливість аналізу та виключення хибних результатів.		
	Після продажу: можливість створення нових та модифікації існуючих фізіотерапевтичних апаратів.		
За рахунок чого потенційний товар буде захищено від копіювання: патентування методики та пристрою.			

Після формування маркетингової моделі товару слід особливо відмітити – чим саме проект буде захищено від копіювання. Захист може бути організовано за рахунок захисту ідеї товару (захист інтелектуальної власності), або ноу- хау.

Наступним кроком є визначення цінових меж, якими необхідно керуватись при встановленні ціни на потенційний товар, яке передбачає аналіз ціни на товари-аналоги або товари субституту, а також аналіз рівня доходів цільової групи споживачів (табл. 4.20). Аналіз проводиться експертним методом [28].

Таблиця 4.20.

## Визначення меж встановлення ціни

№	Рівень цін на товари-замінники	Рівень цін на товари-аналоги	Рівень доходів цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на товар/послугу
1	Апарат УЗТ 1.01Ф	10 000 грн.	8 000-12 000 грн.	10 000 грн.
2	Апарат МІТ-11	25 000 грн.		12 000 грн.

Проаналізувавши рівень цін на товари-замінники та з орієнтацією на рівень доходів цільової групи споживачів верхня та нижня межі встановлення ціни на товар 10000 та 25000 грн. Встановлювати ціну нижче 10000 грн не рентабельно через собівартість компонентів приладу, а підняття цін вище 12000 грн буде суперечити обраній стратегії конкурентної поведінки.

Наступним кроком є визначення оптимальної системи збуту (табл. 4.21) [28].

Таблиця 4.21.

## Формування системи збуту

№	Специфіка закупівельної поведінки цільових клієнтів	Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Глибина каналу збуту	Оптимальна система збуту
1	Орієнтація на регулярні поставки	Встановлення контактів із споживачами та підтримка їх. Формування попиту і стимулювання збуту. Дослідницька робота зі збору маркетингової інформації. Зменшення витрат в ході збуту продукції.	0 (без посередників)	Власна система збуту

В якості оптимальної системи збуту обрано створення власної з нульовою глибиною каналу збуту (без посередників), оскільки з огляду на специфіку галузі об'єми поставок будуть досить малі. Ще одним аргументом на користь

власної системи збуту є необхідність особистого встановлення контактів із споживачами на початкових етапах з ціллю підвищення довіри до фірми, що стане гарним підґрунтям для подальшої домовленості про регулярні поставки.

Останньою складовою маркетингової програми є розроблення концепції маркетингових комунікацій, що спирається на попередньо обрану основу для позиціонування, визначену специфіку поведінки клієнтів (табл. 4.22) [28].

Таблиця 4.22.

### Концепція маркетингових комунікацій

№	Специфіка поведінки цільових клієнтів	Канали комунікацій, якими користуються цільові клієнти	Ключові позиції, обрані для позиціонування	Завдання рекламного повідомлення	Концепція рекламного звернення
1	Орієнтація на регулярні поставки	Формальні/неформальні канали комунікацій	Комплексний підхід; Доступність пацієнтам; Простота реалізації; Мобільність;	Інформування споживачів; Розвиток попиту; Стимулювання продажу; Пошук вигідних партнерів;	Даний продукт є інноваційним та унікальним

Основним засобом інформування про товар для обраної цільової аудиторії, а саме медичні та науково-дослідні установи, виступає участь у наукових конференціях з поясненням методики проведення вимірів та наведенням результатів досліджень виконаних за даною методикою. Також ефективний спосіб залучення нових клієнтів участь у виставках медичного та медико-технічного напрямку.

Результатом пункту 5 є ринкова (маркетингова) програма, що включає в себе концепції товару, збуту, просування та попередній аналіз можливостей ціноутворення, спирається на цінності та потреби потенційних клієнтів, конкурентні переваги ідеї, стан та динаміку ринкового середовища, в межах якого буде впроваджено проект, та відповідну обрану альтернативу ринкової поведінки.

## Висновки до розділу 4

Розглянувши сучасні актуальні методики медико-біологічної діагностики аналізу оцінки фізіологічного стану біологічних тканин, можна помітити, що при діагностиці фізіологічного стану біологічних тканин застосовуються недостатньо функціональні моделі виміру, що не дозволяють охоплювати весь спектр параметрів досліджуваного об'єкту. Це створює певний попит у працівників сфери охорони здоров'я у нових універсальних методиках.

Запропонована методика полягає у можливості одночасного дослідження та порівняння декількох параметрів біологічної тканини, доступності та взаємозамінності необхідного обладнання для проведення досліджень, можливості комплексної або окремої (по одиничної) зміни параметрів, форми та напрямку дії впливаючого сигналу, а встановлена аналітична залежність дає змогу спрогнозувати значення електричної провідності для всієї області частот.

Підсумувавши проміжкові дані можна зробити висновки, що на даний період часу є можливість ринкової комерціалізації проекту, оскільки наявний високий попит споживачів на продукцію вітчизняного виробництва (в зв'язку з її доступністю), також можемо зазначити відносна відсутність обмежень для входу та позитивна динаміка ринку медичного обладнання.

Даний проект має достатню кількість сильних сторін та є конкурентоспроможним в своїй галузі застосування. За результатом аналізу для даного проекту обрано альтернативу впровадження - встановлення низької ціни на новий продукт з метою залучення більшої кількості покупців і завоювання великої частки ринку. Оскільки для даного варіанту, отримання ресурсів є найбільш простим та надійним, строки реалізації – найкоротші.

Враховуючи високий попит споживачів, позитивну динаміку ринку медичної апаратури, низьку інтенсивність конкуренції та якісні відмінності даного продукту від продуктів конкурентів, вважаю доцільним подальше виконання проекту.



## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Враховуючи стрімкі темпи розвитку медицини, зростання вимог щодо якості і ефективності лікування та зростання кількості інфекційних захворювань, створення нових неінвазивних методів введення фармацевтичних препаратів та підвищення їх дії є актуальним завданням.

Неінвазивні технології успішно розпочали впроваджуватися в Україні при комплексному лікуванні хворих із запальними, дегенеративно-дистрофічними і судинними захворюваннями, з захворюваннями внутрішніх органів, а також в гінекології, дерматології, офтальмології, стоматології, косметології та інших галузях медицини.

На основі огляду та аналізу літературних джерел запропонована класифікація шляхів введення фармацевтичних препаратів та фізіотерапевтичних методів підсилення й їх фізичних лікувальних факторів, а також фізичні підсилювачі проникності шкіри. В результаті вивчення та аналізу літературних джерел, за темою дослідження, встановлено всі фізіологічні властивості шкіри, та механізми, за допомогою яких можна підсилити її проникність.

Проаналізувавши результати експерименту по впливу зміни імпедансу біологічного об'єкту від дії на нього ультразвукових коливань приходимо до висновку, що розчин NaCl, в який занурювали БО задля утворення середовище ближчого до натурального, суттєво впливає на зміну показника рН, який в свою чергу впливає на зміну імпедансу та проникності в цілому. Вплив УЗ показав динаміку і закономірність, чим з більшою інтенсивністю впливаємо на БО, тим імпеданс зменшується.

При проведенні дослідженні залежності глибини проникнення ФП у біологічну тканину від параметрів УЗ, було досліджено три різних за структурою препарати, які своєю хімічною будовою схожі на лікарські форми широкого застосування. Експерименти показали, що брильянтовий зелений зі

своєю хімічною структурою має кращі прохідні властивості в порівнянні з іншими двома препаратами.

При оцінці впливу параметрів ультразвукових коливань на проникність фармацевтичних параметрів в біологічну тканину встановлено, що глибина проникності фармацевтичних препаратів залежить, перш за все, від параметрів ультразвуку: підвищення інтенсивності ультразвуку в терапевтичному діапазоні (до 1,0 Вт / см<sup>2</sup>) веде до збільшення глибини проникності; зменшення частоти ультразвуку супроводжується підвищенням його фотетичної активності (здатність речовини проникати в шкірні шари) і введенням в організм великої кількості ФП; зі збільшенням тривалості процедури зростає надходження ФП в організм та глибина проникності проходить по експоненціальній залежності; при використанні безперервного синусоїдального режиму озвучування забезпечується введення в організм більшої кількості ФП та супроводжується більшою проникністю, ніж при в імпульсивному режимі.

Розглянувши сучасні актуальні методики медико-біологічної діагностики аналізу оцінки фізіологічного стану біологічних тканин, можна помітити, що при діагностиці фізіологічного стану біологічних тканин застосовуються недостатньо функціональні моделі виміру, що не дозволяють охоплювати весь спектр параметрів досліджуваного об'єкту. Це створює певний попит у працівників сфери охорони здоров'я у нових універсальних методиках.

Запропонована методика полягає у можливості одночасного дослідження та порівняння декількох параметрів біологічної тканини, доступності та взаємозамінності необхідного обладнання для проведення досліджень, можливості комплексної або по одиничної зміни параметрів, форми та напряму дії впливаючого сигналу.

Даний проект має достатню кількість сильних сторін та є конкурентоспроможним в своїй галузі застосування. Враховуючи високий попит споживачів, позитивну динаміку ринку медичної апаратури, низьку інтенсивність конкуренції та якісні відмінності даного продукту від продуктів конкурентів, вважаю доцільним подальше виконання проекту.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Улащик В.С. Трансдермальное введение лекарственных веществ и физические факторы: традиции и инновации. Минск: Беларус. наука, 2017. 266с.
2. М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский. Курс лекций по фармакологии: Витебск: ВГМУ, 2013. Т.1. 244 с.
3. Клінічна фармакологія : Підручник для студентів і лікарів . за загальною редакцією М. І. Яблучанського та В. М. Савченка. Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. 405 с
4. И. Беленькая, А. Маргулис. Правда и мифы о безыгольной мезотерапии: научный подход. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012. № 3. С. 8-13.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ под.общ.ред. А.Г.Гилмана. М., Практика, 2006, 1 626с.
6. Бондаренко Я.С. Посібник для вивчення курсу «Фармакологія і фармакокінетика». – Д.: РВВ ДНУ, 2014. 36с.
7. Клінічна фармакологія [Електронний ресурс] : навч. посіб. до практ. занять для студентів мед. ф-тів вищ. мед. навч. закладів. уклад. О. В. Крайдашенко [та ін.]. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/2921> (1 файл: 1,38 МБ). Запоріжжя: [ЗДМУ], 2014. 276 с.
8. Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. Структура, физиология и предназначение функциональных элементов кожного органа человека. Том 1. М: Медицина, 2006. 360с.
9. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов И. А. Кравченко, Одесса: Астропринт, 2001. 166 с.
10. Бучинський С. Н. Трансдермальні методи протизапальної терапії у практиці сімейного лікаря. *Здоров'я України XXI сторіччя*. 2017.№17.С. 34.
11. Навчальний посібник для студентів спеціальності «Фармація». Рубан О.А., Гриценко В.І., Запорожська С.М. Х.: НФаУ, 2016. 72 с.

12. Самосюк И.З., Чухраев Н.В., Мясников В.Г., Самосюк Н.И. Магнитолазероультразвуковая терапия. Научно-практические материалы. Выпуск 4. Часть 1. 2001. с.210.

13. Паньков С.Б., Терещенко М.Ф. Залежність параметрів проникнення фармакологічних препаратів у біологічну тканину від дії ультразвукових коливань різної інтенсивності. *Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія: Технічні науки*. Том 29(68), №4 ч.1, 2018. с.61-66.

14. Терещенко М.Ф., Тимчик Г.С., Паньков С.Б., Чухраєв М.В. Визначення глибини проникнення фармакологічних препаратів у біологічний об'єкт при ультрафонофорезі, Вісник КПІ ім. Ігоря Сікорського, серія: Приладобудування, №56(2), 2018

15. Львова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы. Провизор. 2004. № 17. С. 26–29.

16. Принципы создания и функционирования систем доставки лекарственных средств: учебное пособие. И.А. Хлусов, В.С. Чучалин, Т.Г. Хорожуя, Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2008. 81с.

17. Введение в физиотерапию: теоретические основы действия и классификация лечебных физических факторов. Гальванизация и лекарственный электрофорез : учебно-методическое пособие. В. А. Дробышев, Н. П. Карева, А. А. Люткевич. Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2008. 27 с.

18. С.Б.Паньков, Н.Ф.Терещенко. Эффективность применения ультразвука при транскутанном методе введения лекарственных препаратов. *Новые направления развития приборостроения*. Материалы 11-й Международ. научно-технич. конф. молодых учёных и студентов. 18-20 апреля 2018г. Минск: БНТУ, 2018. С.497. с.77

19. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия В.С. Улащик. Мн.: Книжный Дом, 2008. 640 с.

20. С.Б.Паньков, Н.Ф.Терещенко. Приминение ультразвука при транскутанном методе введения препаратов. *Приборостроение* - 2018.

Материалы 11-й Междунар. научно-технич. конф. 24 ноября 2018г. Минск: БНТУ, 2018.

21. Чугунов А. О. Доставка лекарств через кожу: обзор современных и будущих подходов, *Косметика и медицина*. 2008. №2. с.72–79.

22. Артемова Н.М., Малыгин А.Г., Соколов А.В. Ультразвуковая терапия как корригирующая технология восстановительной медицины: учебное пособие, Артемова Н.М., Малыгин А.Г., Соколов А.В.; Ряз. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. Рязань: РИО РГМУ, 2011. 74 с.

23. Паньков С.Б. Изменение проницаемости биологических тканей при воздействии акустических сигналов. *Новые направления развития приборостроения*. Материалы 11-й Междунар. научно-техн. конф молодых учёных и студентов. 18-20 апреля 2018г. Минск: БНТУ, 2018. С.497. с.76

24. Демин И.Ю., Прончатов-Рубцов Н.В. Современные акустические методы исследований в биологии и медицине. Учебно-методический материал по программе повышения квалификации «Хранение и обработка информации в биологических системах». Нижний Новгород, 2007, 121 с.

25. Патент на корисну модель UA № 123609, МПК A61B5/053 опубл. 26.02.2018, Бюл. №4, 2018 р.

26. Transdermal and Topical Drug Delivery, A. C. Williams – London: Pharmaceutical Press, 2003. – P. 178–187.

27. Ультразвукові фізіотерапевтичні апарати та пристрої: монографія, М.Ф. Терещенко, Г.С. Тимчик, М.В. Чухраєв, А.Ю. Кравченко. Київ.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2018. 184 с.

28. Розроблення стартап-проекту [Електронний ресурс] : Методичні рекомендації до виконання розділу магістерських дисертацій для студентів інженерних спеціальностей, За заг. ред. О.А. Гавриша. Київ : НТУУ «КПІ», 2016. 28 с.

29. Аналіз світового ринку медичного обладнання [Електронний ресурс]. 2017. Режим доступу до ресурсу: <http://www.uaeconomic.com/ulens-1345-1.html>.

30. Терещенко М.Ф., Кирилова А.В. Принципи побудови сучасних ультразвукових терапевтичних апаратів. *Вісник НТУУ «КПІ». Серія приладобудування*. 2010. Вип.40. С.136 -143.

31. Цапенко, В.В. Комплексный излучатель ультратонотерапии/В.В. Цапенко, Н.Ф.Терещенко, Н.В. Чухраев. *Приборостроение-2015*: материалы 8-й международной научно-технической конференции, Минск, 25-27 ноября 2015 г.: в 2 т.Белорусский национальный технический университет; редкол.: ОК Гусев [и др.].Минск, 2015.Т. 1.С. 158-159.

32. Терещенко М.Ф., Кирилова А.В. Принципи побудови сучасних ультразвукових терапевтичних апаратів. *Вісник НТУУ «КПІ». Серія приладобудування*. 2010. Вип.40. С.136 -143.

33. Терещенко М. Ф. Дослідження параметрів впливу ультразвукового сигналу на біологічні структури. *Вісник НТУУ «КПІ». Серія Приладобудування*. 2011. №41. С. 152-161.

34. Терещенко М.Ф.Оцінка впливу ультразвукового сигналу на біологічні тканини. *Вісник НТУУ «КПІ». Серія приладобудування*.2010.№39 .С. 130-136.

35. Kyrylova, A., Tereshchenko, N., (2011) Estimation of ultrasound influence on biological tissue. XIII International PhD Workshop OWD 2011, Conference Archives PTETIS, (pp. 319—323). Wisla.

36. Цапенко В.В. Дослідження залежності глибини проникнення препаратів у біологічну тканину від частоти і часу впливу при імпульсному електрофорезу. *Міжнародний науковий журнал "Інтернаука"* 2017 №4(26), т.1, С.60-66

# ДОДАТКИ